FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TRAVAIL DU SERVICE ET DU LABORATOIRE DU PROFESSEUR HUTINEL
(Hôpital des Enfants-Malades)

Année 1910

THÈSE

N° 147

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 20 Janvier 1910, à 1 heure

Le THYMUS des ATHREPSIQUES

ESSAI D'OPOTHÉRAPIE THYMIQUE

PAR

Mlle E. FELDZER

Président :	M.	HUTINEL.	*Professeurs*
Juges. . .	MM.	RAYMOND.	*Professeurs*
		CLAUDE.	*Agrégés*
		NOBECOURT.	*Agrégés*

PARIS
Librairie Médicale & Scientifique
Jules ROUSSET
1, rue Casimir-Delavigne et 12, rue Monsieur-le-Prince

1910

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	BRISSAUD. DEJERINE.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	DELBET. QUENU. RECLUS. SEGOND.
Clinique ophtalmologique	de LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. BAR. Ribemont-Dessaignes.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.
BALTHAZARD.	CUNEO.	LAUNOIS.	NOBECOURT.
BRANCA.	DEMELIN.	LECENE.	OMBREDANNE.
BEZANÇON (Fernand)	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRINDEAU.	DUVAL (Pierre).	LENORMANT.	PROUST.
BROCA (André).	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BRUMPT.	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
CARNOT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL.
CASTAIGNE.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CLAUDE.	JOUSSET (André).	MORESTIN.	ZIMMERN.
	LABBE (Marcel).	MULON.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-PÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HUTINEL

Respectueux hommage.

A MM. le Docteur NOBÉCOURT, professeur agrégé

les Docteurs L. BABONNEIX, R. VOISIN, G. PAISSEAU

En souvenir de la sympathie qu'ils nous ont toujours témoignée.

A M. le Docteur Léon TIXIER

Auquel nous tenons à exprimer ici toute notre gratitude pour sa collaboration précieuse et dévouée.

L'athrepsie est une affection du premier âge dont la pathogénie est des plus obscures. — Ni les examens cliniques minutieux, ni les études anatomo-pathologiques les plus détaillées ne sont parvenues à élucider ce problème complexe.

Une des lésions les plus constantes que l'on observe à l'autopsie des enfants athrepsiques est assurément l'atrophie du thymus.

Cette lésion n'a pas été sans frapper les auteurs assez nombreux, qui se sont attachés à l'étude du thymus, depuis que l'attention est attirée par les glandes vasculaires sanguines et leurs lésions, si souvent en rapport avec les états maladifs de l'enfance.

Parmi ces auteurs les uns accordent un rôle considérable à cette constatation au point de vue de la pathogénie de l'athrepsie, les autres se sont bornés à noter le fait sans en tirer de conclusions — mais il en est peu qui aient fait de cette question une étude spéciale.

Aussi nous a-t-il paru intéressant, dans l'espoir d'arriver à une conclusion sur ce point, de faire une revision des travaux parus à ce sujet et de rechercher dans tous les cas d'autopsie d'athrepsiques que nous avons eu l'occasion de pratiquer, quelles étaient les lésions macroscopiques de la glande thymique et quelles étaient exactement les altérations histologiques correspondantes.

Nous avons pu le faire grâce à la bienveillance de M. le Professeur Hutinel — qui a bien voulu mettre à notre disposition les ressources de son service et avec l'aide et sous la direction de M. le Docteur Léon Tixier.

Avant d'exposer les résultats de nos recherches personnelles il nous paraît utile de donner un aperçu des notions d'anatomie et de physiologie du thymus normal.

Nous examinerons ensuite les raisons qui, selon nous, démontrent que l'athrophie du thymus est secondaire dans l'athrepsie et enfin nous exposerons les motifs qui nous ont conduit à une déduction thérapeutique — c'est-à-dire à l'essai de l'opothérapie thymique.

ÉTUDE ANATOMIQUE.

Le thymus est situé chez l'enfant immédiatement derrière le sternum. Il dépasse la fourchette sternale de 2 à 3 cm. et se prolonge plus ou moins en bas au devant du péricarde.

D'après les anatomistes (Ch. Simon) (1) il faut distinguer, au point de vue des rapports de la glande, une portion thoracique et une portion cervicale.

La portion thoracique par sa face antérieure répond au manubrium et à la partie supérieure du corps du sternum.

Par sa face postérieure, elle est en rapport avec le cœur, dont elle est séparée par le péricarde et les gros vaisseaux de la base du cœur.

Les faces latérales répondent aux faces internes du poumon. A droite cette face est croisée par le nerf phrénique, plus ou moins antérieur suivant les cas.

La portion cervicale répond à la trachée et au paquet vasculo-nerveux du cou. Elle remonte parfois jusqu'à la thyroïde.

Dans nos autopsies nous avons procédé de la façon suivante : après ablation du plastron sterno-costal, le thymus nous apparaissait recouvert par une mince lame celluleuse transparente. Pour détacher l'organe nous commençions par disséquer la partie inférieure et après l'avoir libérée des attaches fibreuses qui la relient au péricarde, nous relevions cette portion de la glande en libérant progressivement avec le scalpel sa face profonde.

Cette dissection est en général très facile ; elle ne devient délicate que lorsque il y a des adhérences pathologiques, tel le cas

(1) Traité d'anatomie de Poirier.

où le thymus est entouré des ganglions tuberculeux et où la limite entre ces ganglions et le thymus est difficile à préciser.

Couleur. — Le thymus est de couleur rouge plus ou moins pâle, nettement différenciable en général des tissus ganglionnaires et graisseux environnants (ganglion plus rouge, graisse plus blanche). D'après Farret, le thymus est rouge veineux chez le nouveau-né, rose à l'âge de 2 ans. D'après Ch. Simon, il devient blanc-grisâtre chez les enfants plus âgés. Nos constatations ne sont pas entièrement conformes avec celles de l'auteur précité : nous avons toujours trouvé, même chez l'enfant de 15 ans, un thymus de couleur rose.

Notons que les modifications de la couleur du thymus ont été signalées par Katz (1) et Sokoloff (2) chez les enfants qui ont succombé à la diphtérie ; le thymus serait alors rouge foncé. Et nous-même avons constaté que dans quelques affections, noma et érisypèle de la face par exemple, le thymus peut présenter un aspect plus pâle, blanc jaunâtre.

Consistance. — Le thymus a une consistance assez ferme, il résiste bien sous le doigt et ne se laisse pas dilacérer, comme l'encéphale par exemple (Cruchet (3), Farret).

(1) Katz. Progrès Médical 1900.
(2) Sokoloff. Prakticheskaja Médizina 1909 Février,
(3) Cruchet. Revue des maladies de l'Enfance, 1901 XIX.

Forme. — La forme du thymus est celle d'une pyramide quadrangulaire à base inférieure, à sommet bifide se continuant en haut par des cornes supérieures.

Les deux lobes qui constituent cette pyramide ne sont généralement réunis que par la capsule conjonctive, cependant assez souvent les deux lobes semblent réunis par une sorte d'isthme glandulaire. Cruchet, Rieffel et Le Mée considèrent que cet anastomose entre les 2 lobes thymiques est très fréquente chez l'enfant (1).

Selon nous, il ne s'agit le plus souvent que d'une apparence. L'isthme véritable est assez rare. Les deux lobes peuvent encore être unis l'un à l'autre par leur pédicule vasculaire. Ces lobes sont le plus souvent de volume très inégal. Chaque lobe a la forme d'une massue à grosse extrémité inférieure. Nous n'avons jamais trouvé la modification consistant dans les 3 ou 4 lobes signalés par quelques auteurs (Farret, Hansen, Kasarinoft). Plusieurs fois nous avons constaté la présence d'un thymus accessoire, de la forme et du volume d'une lentille, facilement séparable de la glande principale. Enfin nous avons constaté dans un certain nombre de cas la présence de petites glandules situées sous la capsule ou dans un dédoublement de la capsule, glandules de 2 à 5 mm. de diamètre, de couleur un peu plus foncée que le thymus et que nous avons décrit avec M. Léon Tixier sous le nom de glandules juxta-thymiques (2).

Poids. — Le poids du thymus des enfants âgés de quelques jours à douze mois, c'est-à-dire des enfants susceptibles de pré-

(1) Rieffel et Le Mée. Bulletin de l'Académie 1908.
(2) Tixier et Mlle E. Feldzer. Soc. de biologie 1909.

senter le syndrome de l'athrepsie est de 3 gr.25, d'après les autopsies que nous avons pratiquées chez des enfants non athrepsiques. Il est vrai et nous devons le faire remarquer, que les thymus que nous avons examinés appartenaient, pour la grande majorité, à des enfants ayant succombé à des maladies aiguës ou chroniques. Nous ne pouvons donc pas considérer le chiffre que nous avons donné comme représentant le poids moyen du thymus normal.

On sait en effet que les maladies infectieuses, les intoxications provoquent des modifications assez importantes dans la structure du thymus, consistant ici en congestion et hyperplasie de la glande, là en phénomène de régression : sclérose ou dégénérescence cependant le chiffre moyen que nous avons obtenu, est voisin de celui qui est donné par les anatomistes comme représentant le poids du thymus normal, puisque, pour Haller, le poids du thymus est en moyenne 3 gr. ; pour Testut 5 gr., pour Farret 3 gr..

Nous signalerons que les auteurs allemands donnent une moyenne beaucoup plus considérable : 16 à 25 pour Kœlliker et Friedleben; 18 à 25 pour Hammar.

Avant d'entrer dans l'étude des lésions microscopiques que nous avons constatées dans le thymus des athrepsiques, il nous paraît utile de rappeler brièvement quelle est, d'après les recherches les plus récentes des histologistes, la structure normale de cet organe.

D'après Ch. Simon, Testut, Branca le thymus est un organe lymphoïde, une glande close, entourée d'une mince capsule conjonctive. Le parenchyme de cette glande est composé de lobules subdivisés en follicules. Les lobules possèdent une ébauche d'enveloppe conjonctive fournie par des prolongements de la capsule.

Les follicules, dont les agglomérations constituent les lobules,

se montrent, à un faible grossissement, formés de deux zones concentriques, l'une périphérique et opaque, l'autre centrale, plus claire. En réalité cette disposition typique ne se rencontre pas toujours dans toute l'étendue de la coupe, car la coupe ne passe pas par le milieu de tous les lobules ; dans les cas, par exemple, où la coupe passe par le pôle supérieur ou inférieur d'un lobule on ne trouve pas de différenciation en deux zones.

Ces deux zones ont la même structure, savoir celle d'un follicule lymphoïde. Elles sont constituées, en effet, par un mince reticulum ténu dans les mailles duquel se trouvent des cellules lymphatiques.

Dans la couche corticale, dont la teinte sombre tient au grand nombre de cellules, les éléments prédominants sont de petits lymphocytes, des mononucléaires moyens, des leucocytes granuleux de type varié (neutrophiles, basophiles et acidophiles) de nombre restreint, des globules rouges à noyau (Branca).

Dans la zone médullaire les éléments cellulaires sont plus rares ce qui rend plus évident le reticulum et permet de se bien rendre compte que ce reticulum est formé, en partie au moins, de cellules conjonctives, jeunes à noyau ovalaire, dont les prolongements s'anastomosent les uns avec les autres. Les éléments cellulaires qu'on trouve dans le reticulum sont analogues à ceux qu'on rencontre dans la substance corticale.

Enfin, c'est dans la zone médullaire que se rencontrent les éléments caractéristiques du thymus, les corpuscules de Hassal. Ces corpuscules, de dimensions très variables, sont constitués par des cellules épithéliales. Leur centre est occupé par de volumineux éléments sphériques à noyau arrondi ; à leur périphérie les cellules épithéliales se disposent concentriquement. Ce contenu d'ailleurs est très variable, les noyaux sont fréquemment en voie de dégénerescence. Quelquefois ces corpuscules forment de véritables petits kystes.

Chaque follicule thymique est parcouru par un réseau abondant

de capillaires sanguins. Les veines thymiques sont peu nombreuses, elles forment un plexus à la périphérie du follicule, ce plexus s'intrique avec les capillaires lymphatiques larges et nombreux. Un peu plus loin ces lymphatiques se munissent de valvules et cheminent à côté des artères et des veines, dans les cloisons conjonctives du thymus. (Ch. Simon, Branca). On voit quelques fibres nerveuses se terminer librement dans la substance médullaire du thymus (Bovèro).

Nous avons eu l'occasion d'examiner au point du vue histologique deux thymus normaux ou du moins des fragments de thymus normal dont M. le docteur Veau fit l'ablation chez deux enfants de 12 à 18 mois.

Au faible grossissement on constate que les cloisons conjonctives divisant le parenchyme sont extrêmement minces.

Dans ces cloisons conjonctives on trouve des vaisseaux artériels et lymphatiques, ceux-ci bourrés de cellules blanches.

Le parenchyme se montre divisé en certain nombre de lobules dont le centre est plus clair que la périphérie et est souvent occupé par un ou plusieurs corpuscules de Hassal. Tous les lobules ne sont pas centrés par une zône claire, ce qui se comprend, car la coupe n'intéresse pas le centre de chaque lobule.

La vascularisation n'est pas très abondante ; çà et là la coupe présente quelques artérioles secondaires.

A un plus fort grossissement on reconnaît que la zône périphérique est constituée par des lymphocytes à noyaux clairs, lymphocytes dont les dimensions sont assez inégales, dont la bordure de protoplasma est insignifiante.

Dans la zone médullaire le réticulum conjonctif semble plus épais, le nombre de fibres conjonctives jeunes avec noyaux allongés est plus grand.

Il existe quelques grosses cellules à type de macrophages et un plus grand nombre de mononucléaires moyens, mais ce qui accentue davantage la différenciation entre les deux zones c'est la façon dont sont groupés les éléments : extrêmement tassés dans la substance corticale, ils le sont beaucoup moins dans la substance médullaire.

En certains points, soit dans la substance médullaire, soit dans la substance corticale, on trouve un certain nombre de cellules germinatives de Flemming, c'est-à-dire des cellules à noyau clair, à réseau chromatinien très délicat et à protoplasma assez fortement basophile.

Par places il y a de véritables nids de myélocytes éosinophiles. Il s'agit d'éosinophilie locale, car on voit le protoplasma de certains mononucléaires moyens se charger de granulations éosinophiles.

Les corpuscules de Hassal sont assez gros, ils sont formés à la périphérie par une bordure de cellules conjonctives et au centre par des cellules groupées de manière à donner l'aspect de pelure d'oignon, caractéristique des globes épidermiques du cancer malpighien. Dans certains corpuscules, on trouve, au centre des débris nucléaires dans lesquels on peut reconnaître çà et là la morphologie des polynucléaires.

En dehors des groupes d'éosinophiles, il existe quelques myélocytes éosinophiles isolés, dont le noyau a un réseau chromatinien très délicat représentant le noyau d'une cellule en activité fonctionnelle.

Les capillaires sont extrêmement peu nombreux et leur diamètre ne dépasse pas celui d'un ou deux globules rouges ; cette pauvreté en vaisseau est en somme la seule constatation qui nous

paraît en contradiction avec les dires des auteurs (Ch. Simon Branca).

Il n'y a nulle part dans la glande trace de graisse.

Les auteurs allemands ont insisté sur ce fait que la structure du thymus varie considérablement suivant l'âge du sujet.

Le thymus en effet, après une période de développement et un stade de pleine activité, entre en régression. D'après les auteurs français : Poirier, Branca et autres, ce stade de pleine activité se place dans la deuxième année. La régression commencerait à la fin de cette année pour se poursuivre assez lentement jusqu'à la puberté. Ensuite elle s'accentue très rapidement.

D'après Hammar, le thymus croît jusqu'à la période de puberté, puis il diminue progressivement et très lentement; même chez le vieillard on peut encore parfois constater dans le reliquat de la glande des follicules thymiques d'aspect normal.

Cet auteur qui a consacré de longues recherches à l'anatomie de la glande thymique, distingue cinq types de thymus.

1) Kinderthymus — très pauvre en tissu conjonctif et dont le parenchyme est très développé.

2) Pubertusthymus — dont le parenchyme aussi bien développé est parcouru des bandes conjonctives plus larges.

3) Junglingsthymus — qui présente déjà une involution régressive très nette.

4) Mannesthymus — dont le tissu conjonctif a subi la dégénérescence graisseuse et enfin

5) Greisenthymus — dans lequel les follicules sont à peu près complètement absents.

Ces différents aspects du thymus correspondent aux stades successifs de l'involution physiologique, involution qui, d'après Hammar diffère, par plus d'un point de ce qu'il appelle l'involution accidentelle ou pathologique. Sous ce nom il désigne les phénomènes de régression,

(1) Hammar. Anatomischer Anzeiger, 1905, s. 23.

que peut subir au cours des diverses affections générales cette glande à sécrétion interne.

L'involution physiologique ne serait ni une dégénérescence graisseuse, ni une sclérose, mais une diminution du lobule thymique, tant de la zone médullaire que de la zone corticale, l'aspect histologique demeurant longtemps normal.

L'involution physiologique serait donc un processus très lent, respectant très longtemps la fonction glandulaire.

L'involution accidentelle ou pathologique serait au contraire très rapide : elle s'accompagne de dégénérescence de l'épithélium du réticulum, d'une raréfaction des éléments cellulaires et porte rapidement atteinte à la fonction.

Le premier stade d'involution accidentelle d'après Hammar, consiste dans la diminution des lymphocytes de la zone corticale.

Cette diminution des lymphocytes s'accentue rapidement, en sorte que le réticulum de l'écorce devient très apparent.

Dans un stade plus avancé, les cellules du réticulum montrent des phénomènes de réaction inflammatoire, parfois elles sont granuleuses, à granulations éosinophiles, d'autres fois leur noyau est en dégénérescence graisseuse.

Par suite, le lobule devient plus petit et entouré de tous côtés par des tractus conjonctifs plus épais.

La lumière des vaisseaux paraît rétrécie et leur paroi épaissie.

Les cellules myoïdes sont diminuées de volume et moins nombreuses.

Les corpuscules de Hassal tantôt sont absents, tantôt sont nombreux et de volume très variable, les uns très réduits, les autres énormes, kystiques et leur contenu est en dégénérescence ce qui est tout à fait anormal chez l'enfant et ne se rencontre que chez le vieillard.

Physiologie du thymus

Depuis un certain nombre d'années la physiologie du thymus fait l'objet de nombreuses recherches. Mais il faut reconnaître que jusqu'ici ces recherches n'ont pas donné des résultats définitifs.

Les opinions des auteurs sont très souvent contradictoires et il est impossible de tirer des conclusions de la lecture de leurs travaux.

Un point seul reste établi, la clinique et l'expérimentation en font foi, c'est que le thymus a un rôle fonctionnel important dans les premières années de la vie. Ce rôle intervient dans la nutrition générale de l'enfant, mais est assurément très complexe ; en outre il peut être suppléé dans des proportions qu'il n'est pas possible de préciser, par les autres glandes à sécrétion interne.

Ce fait explique dans une certaine mesure les résultats contradictoires des auteurs, les uns affirment que le thymus est indispensable à la vie de l'individu les autres soutiennent l'opinion inverse.

Effets de l'extirpation du thymus

Un des premiers expérimentateurs qui ait étudié les effets de l'extirpation du thymus est Friedleben (1858). Cet auteur a conclu que l'ablation du thymus provoque chez l'animal un amaigrissement considérable, contrastant avec une exagération de l'appétit ; ces troubles seraient transitoires et l'animal se rétablirait très vite.

Toruli et Le Monaco (1897), ont rapporté les résultats de nombreuses expériences dont il semble résulter que les animaux, même très jeunes, peuvent fort bien vivre sans thymus, mais que néanmoins l'ablation de cette glande provoque un retard de la croissance, des troubles trophiques du côté des poils (poils secs, s'arrachant facilement) et enfin une augmentation de l'appétit et une diminution de la force musculaire : troubles qui disparaissent tous après quelques mois sans laisser de traces.

Abelous et Billard ont expérimenté sur la grenouille, ils ont obtenu des résultats à peu près analogues à ceux de Toruli et de

Le Monaco. D'après ces auteurs, le rôle du thymus serait beaucoup plus important. Ils ont noté des troubles dynamiques : fatigue, résistance moindre puis des phénomènes de paralysie progressive aboutissant à la mort. Les troubles trophiques évoluent simultanément : décoloration progressive de la peau, ulcération et purpura, œdèmes généralisés d'apparition ultime. Abelous et Billard ont observé ces phénomènes dans le cas d'extirpation complète du thymus. Dans le cas d'extirpation incomplète unilatérale, l'animal continue à vivre, et s'il est sacrifié, on constate une hypertrophie compensatrice de la moitié laissée en place. Ces mêmes auteurs ont montré que le sérum de la grenouille morte après ablation du thymus est toxique pour la grenouille normale ; ils ont montré également que par une greffe du thymus on peut, chez l'animal déthymisé, arrêter l'évolution des troubles trophiques du côté de la peau (décoloration), sans cependant parvenir à empêcher la mort.

De tous ces faits ils ont tiré cette conclusion que le thymus est indispensable à la vie, qu'il joue un rôle très important dans la nutrition et que sa fonction consiste probablement à neutraliser un poison circulant dans le sang.

Dans une étude d'ensemble sur le thymus M. Ghika (1901) rapporte les résultats de 21 expériences d'extirpation du thymus pratiquées sur des chats et des lapins. Parmi ces animaux les uns ne présentaient que quelques troubles passagers suffisamment expliqués par le fait de l'acte opératoire ; les autres présentaient au contraire de l'amaigrissement, un arrêt de la croissance et des troubles qui finissaient par entraîner la mort.

Malgré quelques divergences, en somme d'importance secondaire, tous les auteurs dont nous avons résumé les expériences soutiennent cette opinion que le thymus a une importance fonction-

Ghika. — Thèse de Paris, 1900-1901.

nelle considérable. Mais il convient de rappeler que d'autres auteurs ont abouti à des conclusions opposées.

De leurs expériences il semblerait résulter que l'ablation du thymus n'est suivie d'aucun trouble. (Langerhans et Saweliew, Carbone, Gluck).

Les recherches expérimentales les plus récentes ne sont malheureusement pas plus concordantes.

Basch a fait de nombreuses expériences d'extirpation du thymus chez le chien. Il a choisi cet animal pour deux raisons : (1) Parce que l'alimentation du jeune chien ressemble plus à l'alimentation de l'enfant que celle des herbivores. 2) Parce que l'ossification des os du chien est plus tardive que celle du cobaye et du lapin.

Il a examiné avec soin les animaux en expérience au point de vue clinique, de plus il a noté les modifications survenues dans les échanges nutritifs; puis, après un laps du temps variable, il a sacrifié l'animal et a pratiqué un examen histologique, chimique et radioscopique des os.

D'après Basch les animaux déthymisés excrètent plus de sels calcaires que les témoins. Il met ce fait en évidence en pratiquant des fractures sur l'animal déthymisé : chez ces animaux il n'y a pas de formation du cal osseux, mais simplement un léger épaississement du périoste ; en outre il y a une déperdition calcaire considérable.

Ces faits sont surtout évidents quand les fractures ont été pratiquées longtemps après l'ablation du thymus (un ou deux mois). Il semble, d'après Basch, que le défaut de thymus ne se fasse sentir que quelque temps après l'extirpation de cette glande ; il en tire cette conclusion qu'il persiste dans le sang du suc thymique qui ne s'épuisait qu'à la longue.

Basch a remarqué en outre que les os des chiens déthymisés deviennent plus mous et flexibles et que l'ossification est en retard.

Il y a de l'hyperémie, de l'élargissement de la ligne épiphysaire et une dilatation des canaux médullaires. Les animaux deviennent en même temps apathiques, indolents, leur intelligence semble amoindrie et leur croissance est notablement retardée.

Les animaux déthymisés présentent des convulsions qui surviennent 15 jours à 3 semaines après l'extirpation du thymus: convulsions d'abord cloniques, puis toniques. Basch a pensé que ces phénomènes sont en rapport avec l'accumulation dans le sang de substances toxiques, non neutralisées par suite de l'absence du thymus. Il a voulu vérifier cette hypothèse et a injecté à des chiens normaux le sang de chiens privés de leur thymus. Ces expériences sont demeurées négatives.

Enfin dernière remarque du même auteur : chez les animaux déthymisés il est possible de mettre en évidence une hyperexcitabilité électrique des nerfs et des centres nerveux. Cette hyperexcitabilité apparaît quelques jours après l'opération, elle augmente progressivement et elle atteint son maximum au bout de trois semaines.

Les conclusions de Basch ont été très discutées par Fischl. D'après lui le thymus, en effet, ne jouerait qu'un rôle très effacé. Dans ses expériences, qui ont porté sur des lapins et des chèvres et plus tard sur des poulets, il n'a constaté aucun trouble trophique, aucune manifestation rachitique, aucun retard ni défaut dans la consolidation des fractures, et ces résultats sont superposables à ceux de Sinnhuber sur le chien.

Basch, dans une réponse à son contradicteur, critique ses expériences et prétend que ses extirpations de thymus n'ont pas été complètes ; il maintient ses conclusions, mais celles-ci sont également battues en brèche par des expérimentateurs anglais. Paton

Fischl. Zeitschrift f. Expériment. Path. u. Therap. 1905.

et Goodal ont fait une extirpation du thymus chez le cobaye le jour même de sa naissance et n'ont vu aucune modification dans l'état de cet animal.

Quant à Mac Lenan, il a expérimenté sur le lapin et a donné les conclusions suivantes : les animaux opérés sont plus voraces, plus vigoureux, plus résistants aux infections que les témoins. Leurs cartilages de conjugaison sont plus épais que normalement et présentent les signes d'une croissance plus active.

Dans la moëlle osseuse et dans la rate Mac Lenan n'a trouvé aucune lésion. Bien plus, chez les animaux rachitiques il a obtenu la guérison par l'ablation du thymus.

Dans un travail tout récent (1909) le professeur Sokoloff, de St-Pétersbourg, fait connaître les résultats négatifs de ses nombreuses expériences. Il n'a remarqué aucun des phénomènes cités plus haut, il n'a observé de modifications ni dans l'appétit, ni dans le caractère, ni dans l'ossification, ni aucun des troubles trophiques signalés par Abelous et Billard — et il rappelle que, chez l'enfant opéré pour asthme thymique, l'extirpation de la glande n'a jamais provoqué aucun de ces troubles.

Nous citerons en dernier lieu les travaux de Lucien et Parisot (1). Selon ces auteurs la thymectomie a des effets manifestes chez l'animal jeune, effets d'autant plus considérables que l'animal est plus jeune. Lorsque l'opération est pratiquée peu après la naissance, la croissance de l'animal est notablement retardée et la courbe de poids est ralentie ; les effets sont moindres et moins durables à un âge moins rapproché de la naissance et si l'expérience porte sur un animal dont la croissance est terminée les effets sont pour ainsi dire nuls.

Ces auteurs concluent de ce fait que certains états pathologiques, l'athrepsie notamment, peuvent être considérés comme la conséquence d'un ralentissement de l'activité du thymus, ralentissement en rapport avec l'involution précoce de la glande.

(1) Lucien et Parisot. Société de Biologie. 1908.

ROLE DU THYMUS DANS L'HÉMATOPOIÈSE

La majorité des auteurs qui ont étudié la physiologie du thymus, sont d'accord pour attribuer à cette glande un rôle important dans l'hématopoïèse ; mais malheureusement, ils ne sont pas encore arrivés sur ce point à des conclusions fermes.

Hewson (1777) attiré le premier l'attention sur le rôle hématopoïétique du thymus ; il admet que le thymus est un organe producteur de globules blancs, globules qui, après le passage dans le sang se transformeraient en globules rouges.

Schedel (1885), Flemming, Prenant et Schaffer (1893) admettent également que le thymus est un organe producteur de globules blancs. D'après Schaffer le thymus produirait également des globules rouges à noyaux. (Gegenbauer et von Ecke disent n'avoir jamais rencontré les érytroblastes signalés par Schaffer) Prymak et Nussbaum considèrent que le thymus est un organe où se forment les premiers lymphocytes de l'économie.

Hammar (1905) et Stœhr se sont élevés contre cette opinion, car il résulterait de leurs recherches, faites sur un grand nombre d'animaux (chiens, chats, poules et grenouilles) et sur l'homme, que les leucocytes apparaissent dans le tissu conjonctif et dans le sang bien avant d'apparaître dans le thymus.

Friedleben (1858), croit aussi que le thymus a une fonction hématopoïétique, mais il l'interprète d'une façon différente. De ses expériences, en effet, il résulterait qu'après l'extirpation du thymus il se produit une diminution du nombre des globules rouges et une augmentation du nombre des globules blancs.

Abelous et Billard après l'ablation du thymus ont constaté également une augmentation du nombre des leucocytes et une modification de l'aspect de ces derniers dont le protoplasma se gonfle et le noyau devient moins visible.

La même remarque a été faite par Toruli et Le Monaco, mais ces auteurs ajoutent qu'il y a simultanément une diminution du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine, modification qui apparaît six semaines après l'opération.

En contradiction complète avec les auteurs précédents sont Langerhans et Saveliew, Carbone, Braunschweig, pour qui le thymus ne joue aucun rôle dans la production des leucocytes.

Ghika s'élève contre l'opinion de ces auteurs : s'il est vrai qu'après ses expériences d'ablation du thymus il n'a constaté qu'une légère anémie post-opératoire transitoire, il considère cependant que le rôle hématopoïétique du thymus est suffisamment démontré, en premier lieu par l'apparition dans le thymus, au moment de la lutte contre les infections, de nombreuses figures de mitose cellulaire ; en deuxième lieu par l'hypertrophie thymique qu'on observe dans certaines affections telles que la leucémie, la lymphadénie, l'état lymphatique de Paltauf, etc.

Sokoloff de St-Pétersbourg, dans ses récentes expériences, publiées au début de 1908 a essayé d'élucider le rôle du thymus dans l'hématopoïèse. L'animal qui lui semble convenir le mieux pour ces expériences est le jeune porc, parce que cet animal est omnivore, et qu'il a un thymus facile à enlever.

Il a obtenu des résultats positifs, mais très différents, il est vrai, de ceux obtenus avant lui : après ablation de la glande, il n'y a pas de leucocytose, mais une augmentation notable du nombre des globules rouges. (Les hématies passent du chiffre

de 7.380.000 au chiffre de 9.442.000 — chez le cochon de lait ; chez le chien les hématies du chiffre de 3.349.000 passent au chiffre de 5.210.000).

Des constatations analogues ont été faites par le même auteur chez le chat et chez le lapin. Ces modifications sanguines apparaissent à une date très variable après l'opération. Chez certains animaux elles se manifestent très rapidement, mais elles s'atténuent bientôt sans pour cela s'effacer complètement. Chez d'autres animaux ces modifications apparaissaient lentement et progressivement et semblent persister longtemps.

En ce qui concerne les globules blancs, il a constaté des modifications variables, peu importantes, transitoires, si bien qu'il se rattache à l'opinion de Ghika et considère que le thymus ne joue aucun rôle dans la leucocytogenèse.

D'après M. L. Tixier (1) il y a lieu de distinguer dans le rôle hématopoïétique du thymus, la production des globules rouges et la production des globules blancs. « Il se peut que pendant une certaine période de la vie intra-utérine quelques globules rouges prennent leur origine dans le thymus. En tout cas, il ne persiste chez le jeune enfant aucun centre de formation des hématies. La production des globules blancs par le thymus est indéniable ; nous avons constaté, dans certains cas d'hyperplasie fonctionnelle de l'organe, de nombreuses figures de mitose ou de karyokinèse ; ce sont surtout les lymphocytes et les mononucléaires de dimensions moyennes qui se multiplient dans le parenchyme de la glande. On y trouve aussi de véritables centres de production de myélocytes éosinophiles. Ce fait vient à l'appui de l'unité primitive des tissus myéloïde et lymphoïde, unité soutenue par quelques hémotologistes.

« En effet le thymus, organe dont la structure se rapproche beau-

(1). L. Tixier. Communication orale.

coup de celle des organes lymphoïdes, est susceptible de produire des leucocytes non granuleux (provenance lymphoïde habituelle) et des leucocytes granuleux (provenance myéloïde habituelle).

« C'est beaucoup plus par l'examen histologique du thymus que l'on peut se rendre compte du rôle hématopoïétique du thymus que par les examens hématologiques après ablation expérimentale de l'organe. En effet, les modifications qu'entraîne la suppression du thymus chez de jeunes sujets, sont beaucoup trop complexes pour qu'on puisse les rapporter à l'hyper ou à l'hypo-production de globules blancs. Les modifications sanguines peuvent aussi bien être la conséquence de la suppression de telle ou telle autre fonction de la glande qui prime de beaucoup la production des hématies ou des leucocytes.

« En outre, il ne faut pas attacher une valeur trop absolue aux recherches basées sur les examens de sang après ablation de la glande. Il suffit d'avoir suivi des animaux témoins en série au point de vue hématologique, pour savoir combien est variable, à quelques jours d'intervalle, la formule hémo-leucocytaire (chat, chien, cobaye, etc.), c'est sans doute ce qui explique les résultats contradictoires de Hammar ».

EFFETS DES INJECTIONS DE SUC THYMIQUE

Après les expériences sur l'ablation du thymus, les recherches expérimentales sur la physiologie de cette glande comportaient l'étude des effets produits par l'injection du suc thymique ou les greffes de thymus.

Le phénomène qui semble avoir été observé à peu près constamment est la chute de la pression sanguine consécutive à l'injection du suc thymique.

Basch a étudié les effets produits par l'introduction sous la peau de fragments de thymus, il a constaté une chute de la pression sanguine et, lorsque l'inoculation est poussée jusqu'à dose toxique, des convulsions et la mort en apnée. Ces accidents survenaient dès la seconde semaine qui suivait l'opération. Charrin et Ostrowsky, qui ont procédé de la même façon en expérimentant sur des chiens— n'ont obtenu aucun résultat.

Svehla a fait des injections intra-veineuses de suc thymique sur les animaux anesthésiés et il a remarqué qu'il se produisait constamment une baisse de la pression sanguine et une accélération du pouls, accélération qui se produisait même après la section préalable du nerf vague. Cet auteur a observé que ces injections étaient parfois mortelles chez les animaux très jeunes ou très âgés. Il a constaté en outre que l'extrait du thymus d'un animal est toxique non seulement pour l'animal de même espèce, mais encore pour les animaux d'espèce différente. D'après lui l'abaissement de la pression sanguine est due à une parésie des vaso-constricteurs et l'accélération du pouls à une action sur le cœur lui-même.

Les résultats obtenus par Svehla sont conformes à ceux obtenus par Abelous et Billard sur la grenouille.

André Gouin et Audouard ont expérimenté sur le jeune veau. Par injection du thymus ils n'ont obtenu aucun résultat ; par injection sous-cutanée d'un extrait glycériné de thymus ils ont constaté une diurèse notable, la quantité d'urine oscillant entre deux et quatre litres. Selon ces auteurs ce phénomène s'explique rait par une action sur le foie.

Parisot, Schwarz et Lederer ont remarqué aussi que l'injection sous-cutanée du suc thymique provoque une baisse de la pression sanguine. Ils expliquent ce fait par la présence dans la glande de choline analogue à celle qu'on trouve dans la rate, dans les ganglions et, d'après Furth et Schwartz, dans la thyroïde. Parisot et Lucien, dans leurs récentes communications à la Société de biologie, relatent qu'en faisant à un lapin une injection du suc thymique d'enfant normal, ils ont obtenu une chute mortelle de la pression sanguine, tandis que par l'injection du suc thymique d'enfant athrepsique ils n'ont rien obtenu de semblable.

Sokoloff a observé également la chute de la pression sanguine, mais pour lui l'accélération du pouls n'accompagne ce phénomène qu'après des injections de petites doses. Avec de fortes doses il se produit au contraire un ralentissement du pouls.

Cet auteur note qu'après les injections de doses mortelles aux animaux, ceux-ci ont très rapidement des vomissements, de la diarrhée et de la dyspnée et succombent dans l'espace de quelques heures. Chez le cobaye, les vomissements et la diarrhée ne se produisent pas, mais on observe des mouvements réguliers de la tête et du corps résultant de spasmes localisés.

Weymeersch (1) ne s'est pas borné à étudier les effets produits

(1) Weymeersch. Journ. de Bruxelles, 1909 janvier.

par l'injection de l'extrait thymique aux animaux, mais il a recherché quels étaient les effets produits par une injection de sérum thymo-toxique sur le thymus de l'animal en expérience. Il a vu qu'il se produisait dans ces conditions une dégénérescence fibreuse du thymus analogue à celle que Hammar a décrite sous le nom d'involution accidentelle du thymus. Les lésions que Weymeersch a notées ressemblent en tout point à celles que l'on voit dans le thymus des athrepsiques.

ROLE DU THYMUS DANS LA LUTTE CONTRE L'INFECTION

Certains auteurs ont pensé que le thymus jouait un certain rôle dans la défense contre les infections. Cette hypothèse est appuyée sur un certain nombre d'expériences, dont les plus remarquables sont les suivantes :

Brieger, Kitasato et Wassermann ont constaté que le bacille du tétanos, ensemencé sur le bouillon préparé avec du thymus de veau, ne donne pas de spores. — Transplanté de ce milieu sur un milieu ordinaire, il en donne de nouveau.

Ils ont constaté, en outre, que le bouillon de thymus sur lequel on a ensemencé le bacille tétanique est moins toxique que le bouillon ordinaire dans les mêmes conditions : la dose mortelle de ce bouillon de thymus est 3 à 5.000 fois plus grande.

Des résultats analogues ont été obtenus avec le bacille de la diphtérie. La dose mortelle de culture diphtérique sur bouillon ordinaire est de 0 gr. 05 en moyenne. — la dose mortelle de culture sur bouillon de thymus est de 1 à 2 cc. Lorsqu'une dose non mortelle de culture sur bouillon de thymus est injectée à l'animal, il se produit au point d'inoculation de la nécrose et de l'œdème. Dans ce tissu nécrosé on peut trouver assez longtemps des bacilles diphtériques, ce qui tend à prouver que la diphtérie se développe localement et que, si l'animal résiste, ce n'est pas grâce à l'immunisation, mais grâce à une résistance plus grande à la toxine (giftfest).

Brieger et Wassermann, Fedoroff ont répété la même expérience avec le bacille du choléra et ils sont arrivés à immuniser le cobaye en lui injectant pendant quatre jours quatre cc. de

culture dans le péritoine. Les animaux survivaient ensuite à des doses trois fois plus grandes.

Paton et Goodal ont conclu de leurs expériences que l'ablation du thymus diminue la résistance des animaux aux infections streptococcique et staphylacoccique.

Sokoloff a repris une partie de ces expériences, en particulier celles qui ont été faites avec le bacille de la diphtérie, mais il n'a pas obtenu de résultats probants. Il lui a bien semblé quelquefois que les animaux résistaient mieux aux inoculations de culture sur bouillon de thymus, qu'à celle de culture sur bouillon ordinaire, mais cette différence de résistance lui a paru bien minime et insuffisante pour qu'on puisse y attacher de l'importance.

RAPPORTS AU POINT DE VUE FONCTIONNEL, ENTRE LE THYMUS ET LES AUTRES GLANDES VASCULAIRES SANGUINES.

Les physiologistes et les cliniciens ont signalé la synergie fonctionnelle manifeste qui existe dans certains cas, entre le thymus et d'autres glandes de l'économie.

Faits expérimentaux : Friedleben avait déjà remarqué que l'animal qui supporte très bien l'ablation soit du thymus, soit de la rate, meurt si on lui fait subir les 2 opérations simultanément.

Landenbach, Avilis, Abelous et Billard, Sokoloff ont noté qu'après l'ablation du thymus la rate s'hypertrophie.

Gley a émis l'hypothèse que dans les cas où l'extirpation de la thyroïde n'est pas suivie de mort c'est grâce à une suppléance de la glande pituitaire et du thymus.

Cadéac et Guinard ont trouvé chez une brebis de 9 mois qui avait subi, à la naissance, l'extirpation de la thyroïde, un thymus hypertrophié (47 gr. au lieu de 28 gr. poids moyen normal).

Ces expériences ont été vérifiées sur le mouton, mais sur les chiens elles n'ont pas pu l'être car cet animal succombe plus ou moins rapidement après l'extirpation de la glande thyroïde. Ces auteurs en tirent la conclusion que la suppléance de la thyroïde par le thymus n'est pas toujours suffisante.

Beclard, cité par Gluck, a constaté également que l'extirpation du thymus est suivie d'une hypertrophie de la thyroïde et vice versa.

Des relations fonctionnelles ont été également démontrées entre le thymus et les glandes génitales. Calzolari a vu que chez les animaux castrés (lapin) le poids absolu et relatif du thymus augmente.

Henderson et Hammar ont remarqué que chez les bovidés castrés de bonne heure le thymus persiste et ne subit pas l'involution physiologique normale.

Noël et Paton ont noté le même fait chez le cobaye et Poli chez le lapin et le coq. Sokoloff a obtenu les mêmes résultats expérimentaux chez le chien et la jeune truie.

Une hypertrophie du tymus a été également observée à la suite de l'ablation des capsules surrénales, en même temps d'ailleurs qu'une hypertrophie de la rate. Boinet a extirpé les capsules surrénales de 59 rats ; chez 11 de ces animaux il a constaté par la suite une hypertrophie thyroïdienne et thymique et chez 27 une hypertrophie de la rate. Les autres animaux n'ont pas survécu. Dans les cas ou l'expérience avait réussi, l'hypertrophie de ces glandes était d'autant plus marquée que les animaux avaient eu une plus longue survie (3 à 50 jours).

Faits d'ordre clinique. — Pierre Marie dans ses travaux intitulés « Sur la reviviscence du thymus » et « Sur la reviviscence du thymus dans certains cas d'altérations de la thyroïde dit qu'on observe la reviviscence du thymus dans trois ordres de maladies 1) Idiotie myxœdemateuse (1) 2) Acromégalie. 3) Maladie de Basedow. D'après lui les cas de thymus persistants ne sont pas le fait d'accidents mais sont dus à la compensation physiologique imposée au thymus dans ces affections.

Aux observations réunies par Pierre Marie on pourrait en ajouter une quarantaine d'autres, concernant des cas de maladie de Basedow ou à l'autopsie on a constaté une persistance et une hypertrophie du thymus. D'ailleurs c'est un fait actuellement connu que dans la maladie de Basedow, l'opothérapie thymique est susceptible de donner des résultats notables.

Quant aux relations entre le thymus et les autres organes hématopoïétiques elles sont démontrées par de nombreux faits expérimentaux et cliniques ; nous en avons parlé plus haut à propos de la fonction hématopoïétique du thymus.

(1) Dans le myxœdème congénital, la réviviscence du thymus n'a pas été souvent observée. L'absence de thymus ou la régression très prononcée ont été au contraire souvent signalées dans ce cas c. f. Cruchet et Rocaz.

LE THYMUS DES ATHREPSIQUES

En dehors de quelques documents publiés par Mettenheimer, par Rürah, par Lucien, le thymus des athrepsiques n'a fait l'objet d'aucune étude anatomique d'ensemble ; car, si les auteurs avaient noté dès le XVIII[e] siècle (Wharton, Werheyen, Friedleben) des modifications de cette glande, notamment une diminution du volume, en rapport avec un mauvais état de nutrition de l'enfant, il ne s'agit là que de constatations le plus souvent incomplètes aussi bien en ce qui concerne le diagnostic clinique, qu'au point de vue anatomique et histologique.

Cette diminution du volume du thymus nous l'avons constatée également, puisque dans quinze autopsies d'enfants athrepsiques nous avons constaté que la moyenne des poids du thymus était de 1 gr. 25 au lieu de 3 gr. 25, poids moyen du thymus chez l'enfant de un à douze mois.

D'après Mettenheimer le poids du thymus des athrepsiques est d'environ 1 gr. 2. D'après Lucien ce poids est encore plus faible, il est de 0 gr. 9. Les chiffres de ces auteurs se rapprochent assez des nôtres.

La couleur de la glande n'est pas sensiblement modifiée chez les athrepsiques. Elle est un peu plus foncée que normalement.

La consistance est plus ferme que d'ordinaire, elle donne l'impression d'une glande en état de sclérose.

Comment interpréter la diminution de volume du thymus des athrepsiques constatée par les auteurs ?

Certains ont pensé qu'il s'agit d'une atrophie simple, et que cette glande n'est diminuée de volume que par suite de la dénutrition générale, dénutrition qui atteint le thymus au même titre que les autres glandes de l'économie. C'est l'opinion de Friedleben, de Clark et celle plus récemment exprimée de Ghika, qui voit dans

l'amoindrissement du thymus la conséquence bien plutôt que la cause du syndrome athrepsique. Selon Ghika tous les faits d'après lesquels on voudrait conclure que l'athrepsie dépend de l'insuffisance thymique, démontrent simplement que l'état de nutrition a une influence évidente sur le volume du thymus.

Seydel a supposé que le thymus, constituant une réserve de matériaux nutritifs, diminue de volume et s'épuise en quelque sorte lorsque la nutrition générale devient défectueuse — hypothèse qu'il est bien difficile de soutenir.

Sokoloff pense également que l'atrophie du thymus est consécutive au mauvais état de nutrition. Cette atrophie résulterait de l'inaction de la glande qui n'a pas, dans l'état athrepsique, à remplir son rôle d'organe destructeur des produits toxiques provenant des échanges nutritifs de l'économie, et il compare cette atrophie à celle qu'on a constatée chez les animaux hibernants pendant leur période de sommeil (Abelous et Billard). Cette atrophie simple ne serait pas irrémédiable ; souvent elle n'est que transitoire et la glande peut se régénérer parfaitement. Sokoloff cite à l'appui de cette hypothèse ce fait qu'il a trouvé un thymus tout à fait normal et en pleine activité à l'autopsie d'enfants qui avaient succombé à une maladie infectieuse aiguë, mais avaient été antérieurement atteints d'une affection cachectisante dont ils avaient guéri.

Si, dit-il, certains auteurs ont conclu à une sclérose, c'est qu'ils ont mal interprété l'aspect microscopique de la coupe où l'élément conjonctif paraît prédominant et en prolifération, par suite de la disparition des éléments glandulaires.

Farret, Durante et Mettenheimer ont émis l'hypothèse contraire. L'atrophie du thymus dans l'athrepsie serait primitive, le syndrome résulterait de la déchéance fonctionnelle de la glande.

Comme on le voit les hypothèses les plus contradictoires ont été émises sur ce sujet. Nous ne croyons pas utile de nous attarder

à les discuter. Pour avancer la question il nous semble qu'il est nécessaire avant de formuler une hypothèse quelconque de reprendre l'étude histologique du thymus chez les athrepsiques.

L'étude histologique du thymus des athrepsiques dont nous avons résumé les observations, nous permet de synthétiser ainsi les différents stades qui aboutissent, suivant le degré de la maladie, à la régression fibreuse de l'organe.

Dans un *premier stade* la réaction fibreuse est modérée : celle-ci porte davantage sur les cloisons interlobulaires que sur la trame réticulée des lobules thymiques.

La congestion des vaisseaux sanguins est très accusée.

La différenciation du lobule en deux zones (corticale plus sombre et médullaire plus claire) est ébauchée ou absente suivant les points. Les cellules présentent néanmoins des signes d'activité indéniable (mitoses et figures de karyokinèse). Les corpuscules de Hassal occupent leur situation habituelle centro-lobulaire. On ne peut considérer comme pathologique le polymorphisme de leur contenu, tellement cette constatation est banale (disposition lamellaire concentrique, débris protoplasmiques irréguliers, ou débris nucléaires en dégénérescence pyknotique).

Dans un *deuxième stade* l'augmentation du tissu fibreux interlobulaire est importante. La trame réticulée des lobules subit une hyperplasie ; cette sclérose a surtout comme point de départ le pourtour des vaisseaux et le voisinage des septa fibreux.

Il devient impossible de distinguer une différenciation entre les deux zones corticale et médullaire, la tendance à l'homogénisation des différents types cellulaires est très accusée. Les lymphocytes à noyau opaque ou clair dominent, les macrophages sont rares et les myélocytes éosinophiles exceptionnels. Les corpuscules de Hassal subsistent encore avec leurs caractères habituels.

En résumé, la régression fibreuse commence à l'emporter

sur les phénomènes congestifs et l'hyperplasie cellulaire de la période de début.

Dans un *troisième stade*, le tissu inter-intralobulaire devient de plus en plus important ; on assiste à la fragmentation des lobules. Le tissu conjonctif périvasculaire semble avoir dans ce processus une part plus importante que le tissu conjonctif périlobulaire ou interstitiel.

Dans certains cas la topographie cellulaire des lobules semble intervertie (1). La zone corticale apparaît plus claire que la zone médullaire (contrairement à la disposition normale) ; c'est une simple apparence car cet aspect est dû à la raréfaction de l'élément cellulaire de la substance corticale envahie la première par la sclérose. Les lymphocytes à noyau opaque dominent ; c'est seulement au pourtour des corpuscules de Hassal qu'il persiste une mince couronne de mononucléaires moyens. Les corpuscules de Hassal sont plus nombreux que dans un tissu normal, mais un certain nombre d'entre eux sont transformés en cavités kystiques.

Dans un *quatrième stade* la majeure partie de l'organe est constituée par du tissu fibreux ; les lobules sont de dimensions extrêmement réduites et de trame irrégulière.

L'homogénisation des différents types cellulaires est encore poussée plus loin que dans le stade précédent.

L'activité cellulaire semble réduite à une mince zone inégale suivant les points entourant les corpuscules de Hassal. Ceux-ci sont réduits pour la plupart à de grandes cavités kystiques. La réunion de trois ou quatre d'entre elles constitue des espaces fort irréguliers représentant le centre du lobule.

En résumé. — La sclérose interlobulaire et interstitielle et la

(1) Cf. Lucien. Communication à la Société de Biologie, 1908. Thymus et athrepsie.

dégénérescence kystique des corpuscules de Hassal constituent la dominante histologique de ce stade régressif.

Dans un cinquième stade, on trouve seulement au milieu d'un tissu fibreux riche en collagène et pauvre en cellules, quelques rares îlots de cellules, seul vestige des lobules thymiques. Entre les mailles d'un reticulum très épaissi, il n'y a guère que des lymphocytes à noyau pyknotique et il est en général impossible de mettre en évidence le moindre corpuscule de Hassal.

Le tissu graisseux ne joue aucun rôle dans la régression précoce et pathologique du thymus ; il semble même que ce tissu soit résorbé d'une façon précoce sous l'influence des réactions inflammatoires contemporaines du début de la maladie.

La transformation du thymus dans l'athrepsie n'a rien de commun avec l'involution normale de la glande qui se fait aux environs de la puberté.

Il s'agit dans ces conditions de la substitution progressive de cellules graisseuses aux cellules des lobules thymiques. Le tissu fibreux interlobulaire est beaucoup plus développé que dans les premières années, il semble toutefois ne jouer qu'un rôle secondaire dans la disparition de l'élément noble.

Il nous paraît plus rationnel de rapprocher des modifications que nous avons signalées dans l'athrepsie, les altérations du thymus que nous avons observées dans les premières années de la vie chez des enfants cachectiques. Nous avons eu en effet l'occasion d'examiner le thymus d'enfants atteints de myxœdème, d'hypothrophie sans rachitisme ou de rachitisme grave et nous avons constaté que dans ces cas la glande est fréquemment diminuée de volume, nettement atrophiée et qu'à la coupe elle présente des lésions de sclérose poussée à l'extrême, superposable à celles du cinquième stade de régression fibreuse que nous avons décrit pour le thymus des athrepsiques.

Il s'agit donc bien d'une régression fibreuse précoce et pathologique.

Quelle est la signification de cette atrophie scléreuse ?

Comme nous venons de le voir il ne s'agit pas là d'un phénomène pathognomonique qui appartienne en propre à l'athrepsie, mais bien d'un phénomène plus général qui, ce nous semble, est susceptible de se produire dans un grand nombre d'affections cachectisantes de l'enfance s'accompagnant de troubles profonds de la nutrition.

Cette atrophie est-elle primitive et l'athrepsie n'en serait-elle que la conséquence ? Nous ne le pensons pas pour la raison suivante : Le processus anatomique qui aboutit à la sclérose de la glande débute par un premier stade de congestion et d'hyperplasie qui semble correspondre à une réaction de la glande vis-à-vis d'une cause morbide.

Ce stade initial de la réaction du thymus est conforme à une loi générale. Toute glande vasculaire sanguine réagit de façon semblable au cours des infections ou intoxications les plus diverses.

Quoiqu'il en soit l'atrophie du thymus demeure une des lésions les plus constantes de l'athrepsie. Cet organe a un rôle important dans la croissance de l'enfant comme l'ont démontré les observations cliniques, et les expériences des physiologistes.

L'insuffisance thymique, si elle ne joue aucun rôle initial dans la réalisation du syndrome athrepsie, doit contribuer pour une part importante à aggraver cet état morbide.

Ces considérations devaient logiquement nous conduire à l'essai de l'opothérapie thymique dans l'athrepsie.

OPOTHÉRAPIE THYMIQUE

Avant d'essayer la médication opothérapique chez les athrepsiques que nous avons pu suivre dans le service de M. le Professeur Hutinel, nous attendions que l'institution d'une diététique convenable (quantité et qualité du lait, nombre des biberons) ait supprimé, lorsqu'ils existaient, les troubles digestifs tels que diarrhées, vomissements répétés, etc, en rapport avec une infection gastro-intestinale surajoutée.

L'extrait de la glande que nous avons prescrit est un extrait sec.

Nous l'avons donné à la dose de cinq centigrammes par jour en le mêlant au lait du biberon de onze heures.

Pour suivre les effets produits par cette thérapeutique il est nécessaire au préalable de faire un examen clinique très complet du sujet, examen portant sur le poids, la température, le pouls et la respiration, la pression artérielle, l'analyse chimique des urines et l'examen du sang, afin de pouvoir, par la suite, faire sur chacun de ces points une étude comparative systématique. Mais il nous faut faire remarquer de suite que cet examen clinique chez les nourrissons athrepsiques ne peut sur bien des points donner que des résultats imprécis.

Il est pour ainsi dire impossible de recueillir toutes les urines et de savoir exactement quelle est la quantité qui est excrétée dans les 24 heures. Nous avons fait des analyses qualitatives et quantitatives quotidiennes des urines au point de vue urée, chlo-

(1) Cet extrait sec provient du thymus de veau broyé, desséché dans le vide et pulvérisé. L'extrait correspond à 6 fois son poids d'organe frais.

rure et phosphate pour rechercher si l'opothérapie produisait des modifications des échanges, mais les quantités d'urine que nous avons pu recueillir variaient considérablement d'un jour à l'autre et des chiffres que nous avons obtenus nous n'avons pu, pour cette raison, tirer aucune conclusion.

Nous avons également recherché si sous l'influence du traitement la pression artérielle subissait des variations. Nous n'avons pas observé de baisse ni de relèvement appréciable de la pression : celle-ci dans tous les cas s'est maintenue entre 6 et 6 1/2. Il est bien difficile, il est vrai, d'évaluer avec précision au spygmomanomètre de Potain la pression artérielle chez le nourrisson.

Mais il est une donnée clinique qui n'est passible d'aucune cause d'erreur, c'est la courbe des poids.

Cette courbe nous a permis de nous rendre compte de l'efficacité de l'opothérapie.

Dans 3 observations nous avons constaté une augmentation de poids qui nous a paru en relation manifeste avec l'opothérapie.

Cette augmentation de poids dans une de nos observations nous a paru tout particulièrement intéressante. L'enfant qui était à l'hôpital, depuis une dizaine de jours, était resté stationnaire malgré l'institution d'une diététique très bien réglée qui avait fait très rapidement disparaître les troubles digestifs dont il était atteint à son entrée. Trois jours après l'institution de l'opothérapie, cet enfant a commencé à augmenter de poids ; l'accroissement pendant une dizaine de jours fut assez régulier et d'environ 30 à 35 grammes par jour, ce qui est le maximum de ce que l'on pouvait espérer pour un enfant dans un état d'athrepsie aussi prononcée. Le 26e jour une perte de 100 gr. se produisit, perte brusque comme cela s'observe parfois chez les athrepsiques et dont la

cause échappe, mais trois jours après la courbe de poids reprenait sa marche ascendante qui se poursuivait les jours suivants plus lente, il est vrai, que durant les premiers jours. mais de façon aussi régulière.

Malheureusement une broncho-pneumonie se déclara, broncho-pneumonie apyrétique. Aussitôt le faciès de l'enfant reprit son aspect misérable, son regard qui s'était éveillé les jours précédents, redevint terne. La balance enregistrait une perte quotidienne de poids et l'enfant succomba au quatorzième jour de la broncho-pneumonie.

Cette redoutable complication est précisément l'écueil auquel on se heurte dans toutes les tentatives thérapeutiques par lesquelles on essaie de sauver les enfants athrepsiques hospitalisés. Dans le milieu hospitalier un nourrisson athrepsique est exposé au danger des infections, danger qu'il est impossible de conjurer avec l'organisation actuelle des crèches.

C'est là un point sur lequel notre maître M. le Professeur Hutinel attire fréquemment l'attention ; suivant son expression, la broncho-pneumonie sévit en véritable épidémie à la crèche de l'hôpital des Enfants-Malades et aucune mesure prophylactique, si ce n'est la transformation du service des crèches et l'organisation d'un isolement complet de chaque petit malade ne pourra remédier à cet état de choses. Nous ne devons donc pas nous étonner que la broncho-pneumonie ait emporté tous les athrepsiques que nous avons eus en observation.

Dans deux autres observations également le bénéfice de l'opothérapie s'est montré manifeste, l'accroissement de poids a été très net pendant plusieurs jours et a permis d'espérer la guérison, mais la broncho-pneumonie survint après une amélioration plus ou moins prolongée, et les enfants succombèrent rapidement.

Dans les trois cas auxquels nous venons de faire allusion, l'opo-

thérapie nous a donné des résultats évidents. Dans plusieurs autres cas nous n'avons pu malheureusement suivre assez longtemps les malades pour pouvoir nous rendre compte des effets obtenus. Dans ces cas les enfants ne sont restés en observation que 8 à 10 jours au plus.

On pourra nous objecter que même les cas que nous avons considéré comme des succès à l'actif de l'opothérapie thymique, se sont terminés par la mort. Sans doute, mais nous sommes persuadés que dans un milieu différent, en clientèle de ville par exemple, on pourrait obtenir de bien meilleurs résultats.

Ce qui nous donne cette assurance c'est que de tels succès ont été publiés par Stopato (cité par Bonnet. Gazette des Hôpitaux, 1899) et par Blondel (Congrès de Médecine, 1900, section de thérapeutique).

Stopato dit qu'il a obtenu par ingestion de doses progressives de veau frais de thymus (2 à 20 gr. par jour) de très beaux résultats chez dix enfants âgés de 1 à 2 ans ans, athrepsiques (il est vrai que nous ne savons pas au juste dans quelle acception l'auteur italien emploie ce terme). Blondel chez dix nourrissons atteints de débilité congénitale, prématurés, ou à développement retardé, a observé après l'opothérapie thymique un relèvement remarquable de la courbe des poids. Blondel a employé le thymus d'agneau peptonisé par digestion artificielle à la dose d'un à deux grammes par jour. Il préconise cette médication opothérapique non seulement chez le nourrisson mais encore dans la chlorose et dans la maladie de Basedow.

En ce qui concerne la posologie, nous avons donné une dose de 5 centigr. à 7 centigr. et demi par jour, ce qui correspond à 40 centigrammes de glande fraîche environ. Si nous avions expérimenté l'opothérapie dans un plus grand nombre de cas et de façon plus prolongée, nous aurions pu arriver facilement à doubler les doses. Mais avant d'arriver à ces doses importantes il serait indispensa-

ble de procéder par tâtonnements prudents, car nous ne savons pas encore si l'opothérapie thymique est toujours inoffensive et il faut se souvenir que chez le nourrisson des accidents graves ont été attribués, à tort ou à raison, à l'hyperthymisation. Il est possible que par des doses trop fortes d'extrait de thymus on arrive à reproduire ces accidents.

Cette question de la physiologie du thymus et des effets de l'opothérapie thymique est encore à l'étude.

La modeste contribution que nous y avons apportée nous a paru assez intéressante pour nous décider à poursuivre nos recherches dans cette voie qui est encore assez nouvelle.

Observation I

Suzanne L. âgée de 6 mois. — Parents bien portants. Enfant unique. Née à terme après une grossesse normale. L'enfant à sa naissance pesait 3 k. 500. Elle fut élevée au sein jusqu'à six semaines et elle atteignit à ce moment le poids de 4 k. 500. Elle fut alors placée à la Pouponnière de Neuilly où elle resta environ six semaines. La mère avertie que l'enfant était malade vint la chercher et la conduisit à l'hôpital où elle fut admise dans la salle Husson.

L'enfant à son entrée offrait le type de l'athrepsie.

Poids 2 k. 950. Faciès vieillot, peau sèche, ridée, d'aspect sale. Membres extrêmement maigres.

Fontanelle largement ouverte et déprimée. Léger craniotabès. Chevauchement des os du crâne. Foie diminué de volume.

L'enfant n'a ni vomissements, ni convulsions, mais elle est atteinte, depuis 8 jours environ, de diarrhée.

Régime : lait stérilisé, coupé au 1/3. Sept biberons de 100 grammes par jour.

Traitement — Opothérapie thymique. 5 cgr. par jour d'extrait en poudre mêlée au biberon de 11 heures.

La diarrhée disparaît dès le deuxième jour de l'entrée à l'hôpital. Les selles sont au nombre de 2 par jour. La réaction de Triboulet pratiquée tous les jours donne comme résultat à peu près constant une coloration blanc-grisâtre très pâle du dépôt et un aspect louche et incolore du liquide. La pression artérielle au spygmomanomètre de Potain reste au chiffre de 6.5 sans variation appréciable.

Le poids de l'enfant, malgré des digestions qui paraissent bonnes, reste stationnaire pendant deux semaines, puis le 14e jour, c'est-à-dire trois jours après la première prise de l'extrait thymique, il commence à augmenter et l'accroissement continue pendant une dizaine de jours régulièrement. Il est en moyenne de 35 gr par jour. Brusquement, le 25e jour, l'enfant perd 120 gr. en 48 heures, sans cause apparente puis la

courbe reprend sa marche ascendante, plus lente il est vrai, jusqu'à la 6e semaine. L'enfant pèse alors 3 k. 400, elle a augmenté de 550 grammes depuis son entrée. A ce moment une broncho-pneumonie se déclare, localisée d'abord à droite puis à gauche. Les selles deviennent blanches et grumeleuses. Le faciès redevient mauvais et malgré les bains chauds et les enveloppements humides du tronc, l'enfant succombe après deux semaines de maladie.

Autopsie. — Foyers de broncho-pneumonie double. L'intestin est rétréci, sa tunique est très amincie.

Foie 125 gr. rouge foncé. Rate 12 gr. Rein gauche 15 gr. Rein droit 17 gr. Poumon gauche 50 gr. poumon droit 65 gr.

Le thymus est filiforme. Un des lobes est beaucoup plus long que l'autre. Le lobe le plus petit paraît plus congestionné. Consistance fibreuse. Poids : 1 gr. 25

Lecture d'impression

Au Dominici : La majeure partie des éléments est composée de mononucléaires moyens et de lymphocytes à noyau clair. Très nombreux micro-organismes. Pas d'éosinophiles. Les polynucléaires sont très rares. Quelques cellules à type endothélial.

Au Triacide. — On ne voit que du sang.

Lecture de la coupe. — *Lobe droit.* — La quantité de tissu conjonctif est très importante, elle divise en lobes plus petits le tissu thymique. Celui-ci est constitué par une couronne de mononucléaires périphériques et un centre formé de corpuscules de Hassal de nombre et de dimensions bien supérieurs à la moyenne. La plupart d'entre eux sont vides de leur contenu, fusionné, figure de larges et irrégulières cavités kystiques.

Dans quelques corpuscules on voit encore quelques débris protoplasmiques et nucléaires (polynucléaires). Certains ont des dimensions minimes et constituent de véritables corpuscules élémentaires.

Les cellules qui entourent les corpuscules de Hassal normaux ou modifiés sont en multiplication active.

Lobe gauche. — (Partie moyenne). La régression est encore plus accentuée qu'au niveau du lobe droit. On trouve seulement trois îlots de lymphocytes au milieu d'un abondant tissu conjonctif.

Le tissu conjontif contient une petite quantité de tissu graisseux en réaction inflammatoire. L'endothélium des capillaires est tuméfié, il en est de même des cellules conjonctives, que l'on voit à l'union des vésicules graisseuses.

Dans les îlots de lymphocytes qui constituent les vestiges des lobules thymiques, le reticulum conjonctif est très épaissi, entre ses mailles on trouve des lymphocytes à noyau opaque en majorité, quelques rares polynucléaires ; mais on ne peut mettre en évidence le corpuscule de Hassal, même à l'état de vestige.

En résumé.— Différence sensible dans la façon dont s'est comportée la régression des deux lobes. Dans le lobe droit c'est la sclérose interlobulaire et la dégénérescence kystique des corpuscules de Hassal qui dominent. Dans le lobe gauche la régression est poussée à l'extrême, le tissu fibreux semble avoir étouffé l'élément cellulaire réduit à des îlots de lymphocytes, les corpuscules de Hassal ont totalement disparu.

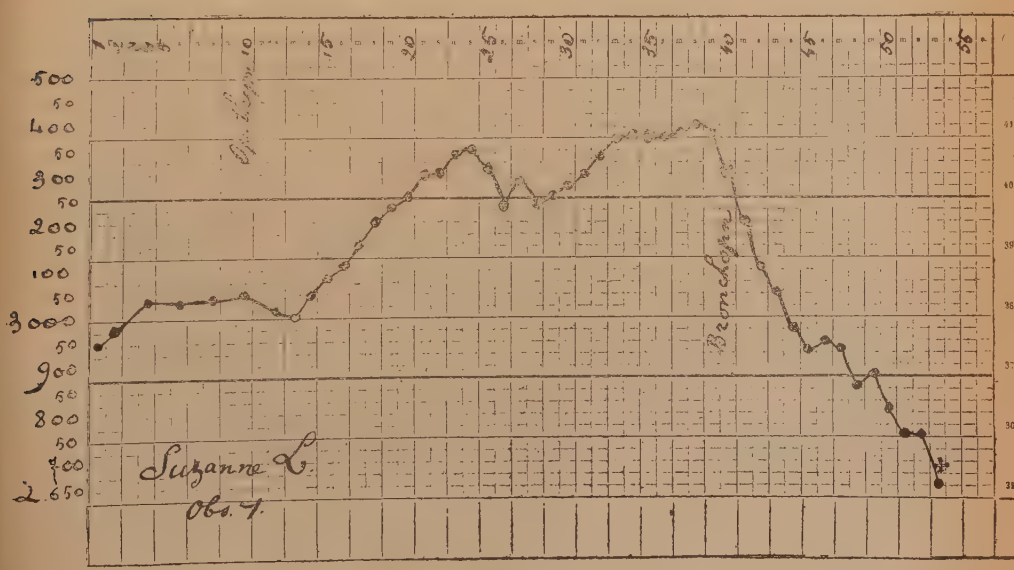


Fig. 1

Observation 2

Gilberte S. 30 jours.

Mère bien portante, père inconnu. L'enfant est née à 8 mois, pesant 2 k. 500. Elle a été élevée au biberon. Enfant très misérable. Faciès vieillot, peau fripée, gris sale. Cranio-tabés. Poids d'entrée 2 k. Pas de diarrhée, ni de vomissements.

L'alimentation est réglée (lait coupé, biberon de 60 à 40 gr. de lait pour 20 gr. d'eau. L'enfant malgré tout maigrit. Les selles sont tantôt normales, tantôt mélangées et vertes. Le 12e jour de son entrée à l hôpital apparaît un foyer de broncho-pneumonie et l'enfant meurt 5 jours plus tard.

Autopsie. — Foyers de broncho-pneumonie bilatérale.

L'estomac et l'intestin sont très diminués de volume, la tunique intestinale est très mince.

Foie petit, rouge, 58 gr.

Rate un peu dure, 2 gr.

Rien de particulier à signaler dans les autres organes, macroscopiquement au moins.

Examen du thymus. — *Examen anatomique.* — Poids 0 gr. 50, consistance fibreuse, couleur rouge. Le lobe gauche est plus long et plus mince que le lobe droit. Un thymus accessoire complétement détachable du reste de la glande. Une glandule juxta-thymique.

Examen histologique. — *A son faible grossissement* on se rend compte que la régression fibreuse du thymus est très avancée. Les cloisons fibreuses interlobulaires ont des dimensions très importantes et morcellent la glande en lobules de dimensions réduites.

L'ectasie et la congestion des capillaires sanguins sont, par places, considérables, notamment sous la capsule les vaisseaux forment un véritable réseau caverneux. On ne trouve pas trace de graisse. La sclérose des lobules est également très accusée. Il s'agit non seulement d'une sclérose à point de départ périvasculaire mais aussi d'une sclérose interstitielle de la trame conjonctive. Les vaisseaux sont également très congestionnés au niveau des lobules glandulaires.

Au plus fort grossissement on distingue deux sortes de lobules, les uns sont constitués par quelques corpuscules de Hassal en dégénérescence kystique ou contenant des débris nucléaires ; ils sont réduits de nombre et sont entourés par des mononucléaires et des lymphocytes. Les autres lobules, qui sont en majorité, sont uniquement constitués par la juxtaposition de lymphocytes et de cellules jeunes du tissu conjonctif cellules à noyau assez gros et allongé. Toute trace de corpuscule de Hassal a disparu. C'est dans ces conditions que l'homogénisation des différents types cellulaires est poussée à l'extrême.

En résumé. — Suivant les endroits considérés, 4e ou 5e stade de régression fibreuse du thymus. Sclérose à point de départ périvasculaire et interstitiel poussée à l'extrême. Plus la sclérose est accentuée plus les corpuscules de Hassal sont rares et plus les cellules lymphocytiques des vestiges de lobules tendent vers le type de lymphocyte opaque.

Observation 3

Jean I. 2 mois. — Parents bien portants, enfant unique né à terme, grossesse normale, accouchement facile. Poids de naissance, 2 k. 500 gr.

Enfant nourri au sein par une nourrice. N'ayant pas repris son poids de naissance, il est conduit par sa mère à l'hôpital, il pèse à son entrée 2 k. 200 gr. Il est malingre, il a le faciès tiré. la peau desséchée érythémateuse dans la région dorsale.

Les selles s nt liquides. La fontanelle antérieure est déprimée, les pariétaux chevauchent. L'enfant est d'abord mis à la diète hydrique pendant 24 heures, puis mis à une alimentation de lait coupé (biberon de 70. — 50 gr. de lait pour 20 gr. d'eau).

L'enfant augmente de poids pendant les huit premiers jours (15 à 20 gr. par jour) mais il reste très misérable d'aspect et recommence bientôt à maigrir sans cause apparente, les selles restant normales. 14 jours après son entrée à l'hôpital l'enfant meurt.

Autopsie. — Tunique de l'intestin extrêmement mince.

Rate marbrée. 10 gr.

Foie rouge. 70 gr.

Au poumon, lésions de broncho-pneumonie bilatérale au début.

Rien au cœur, ni aux autres organes.

Le thymus est de couleur rouge foncé, de consistance un peu fibreuse.

Les deux lobes sont complètement séparables, le lobe droit beaucoup plus long que le lobe gauche. Son poids est de 1 gr. 25.

Lecture d'impression. Au Dominici. — Un très grand nombre d'éosinophiles. Cellules assez abimées. Beaucoup de lymphocytes. Mononucléaires d'abondance moyenne. Quelques polynucléaires basophiles. Quelques cellules à type endothélial.

Au triacide. — On voit quelques myélocytes neutrophiles.

Lecture de la coupe. — *A un petit grossissement* on trouve un épaississement de la capsule, les cloisons intrafolliculaires sont inégalement épaissies. La sclérose des lobules est en voie d'accroissement ; on voit l'accroissement du tissu conjonctif périvasculaire gagner les interstices interlobulaires, il semble que ce soit là un mécanisme important de la fragmentation des lobules.

Au niveau de ces zones de fragmentations on voit que le tissu conjonctif est jeune, un certain nombre de ces cellules ont des caractères de cellules en réaction inflammatoire (nous l'avons constaté à l'immersion).

A un examen superficiel on pourrait croire qu'il y a une différenciation entre la substance corticale et la substance médullaire et il semblerait que la couche corticale du lobule soit plus claire que la couche médullaire, ce qui serait contraire à la disposition normale, en réalité il n'en est rien. En effet cet aspect est dû à la raréfaction

des éléments cellulaires de la zone corticale qui est envahie la première par la sclérose. La constitution en est d'ailleurs différente suivant les points : tantôt la congestion domine, tantôt c'est la transformation fibreuse qui l'emporte.

A un plus fort grossissement on constate d'ailleurs qu'il y a une homogénisation presque complète des différents types cellulaires : on voit surtout des lymphocytes à noyau opaque et, çà et là, quelques cellules éosinophiles.

Les corpuscules de Hassal sont fort rares. Ceux-ci présentent d'ailleurs tous les intermédiaires, depuis la disposition classique jusqu'à la transformation kystique. C'est autour des corpuscules de Hassal que les cellules ont conservé un certain degré d'activité, c'est seulement à ce niveau qu'on parvient à trouver quelques mononucléaires de dimensions moyennes.

En résumé. — Troisième stade de régression fibreuse du thymus. Sclérose inégale inter et intra lobullaire. On assiste à la fragmentation des lobules (sclérose périvasculaire et interstitielle). Apparence de différenciation en deux zones. Tendance à l'homogénisation des différents types cellulaires. Corpuscules de Hassal nombreux mais en voie de transformation.

Observation 4

Maurice L. — 2 mois. Enfant unique né à terme après une grossesse normale. Son père et sa mère se portent bien. Poids de naissance 3 k. 500 Il a été élevé au biberon depuis sa naissance et son alimentation a été mal réglée. Il n'a jamais repris son poids de naissance. Depuis quelques jours il a de la diarrhée verte sans vomissements, ni convulsions, et un petit abcès de la marge de l'anus s'est ouvert la veille de l'entrée à l'hôpital.

Examen de l'enfant. — Faciès pâle, traits tirés. Peau sèche d'aspect sale. Fontanelles déprimées, chevauchement des os du crâne. Ventre souple, rate non perceptible, foie un peu augmenté de volume. La

température centrale est à 37°, la température périphérique est basse, les extrémités sont froides.

Il n'y a rien d'anormal à l'auscultation du poumon. Il n'y a aucun signe d'hérédo-spécificité.

L'enfant est mis à la diète hydrique pendant 24 h., puis au babeurre (sept biberons de 60 gr. par jour). La diarrhée cesse mais les selles restent mélangées. L'enfant est très abattu. Son faciès est plombé. La fontanelle se déprime il se cyanose. L'enfant succombe cinq jours après son entrée à l'hôpital.

Autopsie faite 28 h. après la mort.

L'intestin présente des lésions banales de gastro entérite. Le foie pèse 125 gr. il est jaune décoloré, graisseux. (Aspect de foie infectieux).

Les reins pèsent 12 gr. ils sont pâles. Rate 7 gr.

Rien de particulier à signaler aux autres organes.

Le thymus pèse 4 gr. 30. Sa couleur est rosée. Les deux lobes sont réunis par un paquet vasculaire.

Il y a un petit thymus accessoire du volume et de la forme d'une lentille.

Lecture d'impression ; *Au Dominici*. — La majorité des éléments est constituée par des lymphocytes de dimensions moyennes avec très peu de protoplasma. Un certain nombre d'éosinophiles avec toutes les formes intermédiaires entre le myélocyte et le polynucléaire éosinophile.

Beaucoup de grandes cellules ressemblant à des cellules endothéliales.

De nombreux intermédiaires entre les cellules endothéliales et les cellules conjonctives jeunes. Il semble que certaines d'entre elles se sont spécialisées dans le sens macrophage.

Certaines cellules renferment dans leur protoplasma des débris de noyaux pigmentaire, d'autres des microorganismes (cocci).

Au triacide. — Pas de myélocytes neubrophiles. Un ou deux polynucléaires.

Examen microscopique : *A un faible grossissement* les cloisons fibreuses qui séparent les lobules thymiques sont beaucoup plus

épaisses que dans un thymus normal, les lobules thymiques sont formés par des agglomérations de cellules lymphatiques, généralement centrées par un ou plusieurs corpuscules de Hassal.

Les cellules n'étant constituées que par un seul type cellulaire, la division en substance corticale et substance médullaire est seulement ébauchée.

La congestion des capillaires sanguins est assez notable. On trouve seulement quelques vésicules graisseuses rares et isolées incorporées dans le tissu thymique ; à l'une des extrémités de la glande est accolé un lobule graisseux dont les vaisseaux sont très congestionés et dont les cellules conjonctives sont extrêmement nombreuses et en réaction inflammatoire.

A l'immersion. — La lecture de la coupe est rendue difficile par suite de la conservation imparfaite du cadavre. Il y a de nombreux microorganismes et les noyaux des leucocytes sont en voie de désintégration.

On distingue toutefois que l'élément cellulaire dominant est formé par des mononucléaires de dimensions moyennes à noyau clair important, à protoplasma très réduit ; on voit en outre un certain nombre de cellules du type macrophage bourrées de pigment.

Les corpuscules de Hassal sont nombreux et d'une grande variabilité d'aspect et leurs dimensions sont très différentes, quelques-uns ne dépassent pas le volume d'un volumineux macrophage, quelques-uns plus grands sont réduits à une cavité kystique. Dans la paroi de certains corpuscules dont le centre est occupé par le protoplasma en disposition lamelleuse et les débris nucléaires habituels, on voit de petites masses de dimensions variables se colorant sous l'influence de l'éosine bleu de Unna, en rouge violet foncé. Ces masses ont beaucoup d'analogie avec la substance colloïde de la glande pitiutaire.

En résumé : Premier stade de la modification du thymus : congestion vasculaire assez accentuée, signes d'activité cellulaire des lobules thymiques, hyperplasie fibreuse modérée.

Observation 5

Georges G. âgé de 4 mois et demi — Parents bien portants. Enfant unique, né à terme, après une grossesse normale. Poids de naissance 2 k. 950. Il fut nourri au sein pendant trois semaines, puis placé en nourrice. Il fut repris après trois semaines et fut conduit, à cause de son mauvais état général, à l'hôpital où il fut admis à la salle Husson.

Examen de l'enfant. — L'enfant à son entrée pèse 2 k. 880, il a un aspect très chétif ; la peau a perdu en partie son élasticité, elle est sèche, ridée. La fontanelle antérieure est déprimée. On constate du chevauchement des pariétaux, mais il n'y a pas de cranio-tabès. Le ventre est un peu gros. La rate et le foie sont de dimensions normales. Il y a de petits ganglions dans les aines. Erythème fessier. L'enfant n'a pas eu de convulsions, il ne vomit pas. Il ne présente aucun signe qui permette de suspecter la spécificité héréditaire. L'enfant n'a pas de diarrhée, les selles sont au nombre de trois, elles sont mal liées, grumeleuses.

La température est normale. Le pouls est entre 96 et 112 pulsations à la minute.

La pression artérielle est de 6, 5 au spygmomanomètre de Potain.

Après deux jours d'alimentation au babeurre l'enfant est remis au régime lacté.

(7 biberons de 70 gr. de lait coupé au 2 1/3. Les digestions se sont rapidement améliorées et au 3e jour du séjour à l'hôpital les selles ont repris la coloration jaune normale.

L'enfant est resté trois mois à l'hôpital, la quantité de lait a été progressivement augmentée, les selles sont restées bonnes, mais la courbe de poids est restée à peu près stationnaire, elle s'est cependant à un moment donné relevée puisque le poids qui, à l'entrée était de 2 k. 880 et était descendu à 2 k. 650 est remonté très lentement jusqu'à 3 k. 050 mais il ne s'est pas maintenu à ce chiffre.

Un mois après l'entrée à l'hôpital on institua le traitement opothé-

rapique 5 cgr. d'extrait thymique pulvérulent mêlé au biberon de 11 h.

Cette médication ne nous sembla pas avoir donné des résultats très appréciables.

Sans doute à un moment donné, l'enfant a augmenté de poids, mais après huit jours un foyer de broncho-pneumonie s'est déclaré au sommet droit et la courbe de poids a recommencé à baisser. Ce foyer broncho-pneumonique disparut d'ailleurs par la suite, mais réapparut un mois plus tard et emporta l'enfant sans la moindre élévation thermique.

L'autopsie fut pratiquée 30 h. après la mort. On constata dans les poumons des noyaux multiples de broncho-pneumonie. En ce qui concerne les autres organes, rien à signaler si ce n'est la petitesse des viscères. Foie 100 gr. Reins droit et gauche 15 gr. Poumon g. 45 gr. poumon dr. 50 gr. Rate 7 gr.

Quant au thymus, ni sa couleur, ni sa consistance ne se sont modifiées.

Son poids est égal à 1 gr. 60.

A noter le fait particulier du grand nombre de glandules juxta-thymiques (10).

Examen microscopique. — *Lobe droit (partie moyenne).*

A un faible grossissement. — La régression fibreuse est très accentuée, le développement du tissu conjonctif interlobulaire est considérable et la quantité de tissu thymique fort restreinte. Les lobules sont réduits à de minimes îlots cellulaires dans lesquels on distingue de rares vestiges de corpuscules de Hassal.

A un plus fort grossissement. — On voit que le tissu conjonctif est formé par du tissu adulte riche en collagène, pauvre en cellules ; les artérioles sont volumineuses et congestionnées.

La sclérose du reticulum conjonctif des lobules est aussi accentuée que la sclérose des cloisons il est naturellement impossible de distinguer une zone médullaire et une zone corticale. On voit seulement entre les faisceaux conjonctifs hyperplasiés des lymphocytes à noyau opaque. Le centre de quelques lobules ainsi modifié est occupé par un corpuscule de Hassal vide de son contenu cellulaire habituel, on

trouve seulement quelques astres protoplasmiques acidophiles ou quelques débris nucléaires.

A une des extrémités de la coupe on voit une petite glande juxta-thymique : la trame conjonctive en est épaissie, les capillaires sont ectasiées, elles sont beaucoup plus nombreuses que sur la coupe du thymus : çà et là quelques hémorragies interstitielles. Le nombre des cellules fondamentales de la glande est considérable (Protoplasma de ces cellules plus basophile que le noyau). La sclérose de cette glandule juxta-thymique est beaucoups moins accentuée que la sclérose du tissu thymique.

En résumé. — Sclérose, congestion et développement considérables des cloisons interlobulaires. Réduction proportionnelle de l'élément noble. Sclérose de la trame des lobules, homogénisation des différents types cellulaires. Dégénérescence kystique des corpuscules de Hassal

Fig 2

Observation 6

Germaine R. — 3 mois. Enfant née à terme poids de naissance 3 k. 150. Ses parents sont l'un et l'autre bien portants, ils ont deux autres enfants en bonne santé.

L'enfant a été nourrie au sein par sa mère pendant les dix premiers jours, puis elle a été élevée au biberon et son alimentation a été assez bien réglée. Malgré cela cette enfant à été constamment malade depuis sa naissance et trois fois déjà elle a été hospitalisée à l'hôpital des Enfants-Malades à cause de troubles digestifs Actuellement elle rentre à l'hôpital parce qu'elle a eu les jours précédents une fièvre assez forte, dit sa mère, et de la diarrhée. Il y a cinq ou six selles par jour, les selles sont glaireuses et verdâtres.

Examen de l'enfant ; Aspect misérable. Peau sèche et ridée, membres grêles. Ventre un peu gros. Quelques ganglions dans les aines et au cou. Erythème fessier suintant Chevauchement des os du crâne. Pas de craniotabès. L'enfant est apyretique elle n'a pas de vomissement. Elle est d'abord mise à la diète hydrique pendant deux jours, puis après la disparition de la diarrhée, on lui donne du babeurre et enfin le 5e jour on commence à la nourrir avec du lait stérilisé coupé d'eau. (7 biberons de 100 gr.).

Les digestions deviennent assez rapidement bonnes, il n'y a que deux ou trois selles jaunes par jour et pendant deux semaines environ, l'enfant augmente de poids

Les troubles digestifs reparaissent (selles liquides et grumeleuses) et on est obligé de reprendre le babeurre pour cinq à six jours.

Mais la courbe de poids ne se relève pas, elle descend au contraire progressivement en même temps que l'enfant se cachectise. Il n'y a ni fièvre, ni diarrhée, ni vomissement mais l'enfant dépérit à vue d'œil et il succombe, un peu plus d'un mois après son entrée à l'hôpital.

Autopsie. — 30 heures après la mort. Foie 20 gr. rouge foncé. La rate est petite (8 gr.) un peu dure. Rien aux reins, ni aux poumons. Tunique de l'intestin extrêmement mince.

Le thymus est petit. Poids égal 1 gr. 10. La couleur est plus foncé que normalement. La consistance est plus dure. Deux glandules juxta-thymiques.

Examen microscopique. — *A un faible grossissement.* Le développement du tissu conjonctif interlobulaire apparaît considérable. Dans les parties où la sclérose est la plus avancée et sans doute de plus ancienne date, les capillaires sont complètement oblitérés. On trouve du pigment ferrique dans les points où la sclérose est très accusée. Cette sclérose locale est sans doute secondaire à la disparition des globules rouges des vaisseaux étouffés par le tissu conjonctif.

On ne trouve de graisse en aucun point de la coupe.

A un plus fort grossissement. — Les lobules thymiques sont de dimensions réduites ; leur constitution varie suivant les points de la coupe, certains offrent l'aspect de la régression fibreuse poussée à l'extrême. Ces îlots sont constitués, à parties égales, par des fibres conjonctives jeunes à noyau assez volumineux et allongé et par des lymphocytes à noyau opaque ; on assiste à la transformation in vitro des mononucléaires en fibres conjonctives jeunes. Les corpuscules de Hassal sont complètement disparus. La trame conjonctive est donc très épaisse.

D'autres îlots de dimensions réduites sont constitués par un ou deux corpuscules de Hassal en dégénérescence kystique, entourés de capillaires ectasiées et congestionés entre lesquels on trouve des mononucléaires et des lymphocytes. Ce sont les seules zones où l'activité cellulaire du thymus soit encore manifeste. On ne trouve aucun leucocyte éosinophile.

En résumé : Suivant les endroits considérés dans cette coupe 4e ou 5e stade de régression fibreuse du thymus, sclérose à point de départ périvasculaire poussée par place à l'extrême : transformation de l'élément noble de l'organe en lymphocytes et en fibres conjonctives jeunes avec disparition des corpuscules de Hassal.

Ilots de parenchyme altéré mais reconnaissable dans lesquels l'activité cellulaire est modérée.

Observation 7.

Jeanne M..., 7 mois, Parents bien portants. Enfant unique, pas de signe d'hérédo-syphilis. Grossesse normale, accouchement facile.

Enfant née avant terme à 7 mois. Poids de naissance 1750 gr. Elevée au biberon. Dans les premières semaines elle a présenté un ictère passager. A l'âge de deux mois elle a été atteinte de diarrhée qui a disparu après quelques jours de traitement.

Malgré une alimentation très bien réglée, l'enfant a toujours eu des vomissements survenant aussitôt après la tétée et l'augmentation du poids est restée très insuffisante.

A 4 mois on lui a donné une nourrice, mais les vomissements ont persisté ; ils sont devenus moins fréquents dans le courant du 5e et 6e mois et l'enfant a augmenté à ce moment d'une livre environ. Malgré tout l'enfant est resté chétif et misérable. Il est agité et crie constamment et huit jours avant son entrée à l'hôpital il fut pris d'une diarrhée abondante et maigrit rapidement.

Examen de l'enfant : L'enfant à son entrée pèse 2 k. 750. Il a l'aspect cachectique. Il présente du coryza. Il a des ulcérations multiples au siège sur les trochanters et à la nuque ; craniotabès très marqué. Fontanelle antérieure fortement bombée.

Peau sèche et grisâtre. Nodosités lymphatiques sur la paroi de l'abdomen. Le foie est gros, la rate n'est pas perceptible, et dans les poumons on trouve les signes de bronchite diffuse.

Dès le lendemain de l'entrée à l'hôpital les selles redeviennent normales. Mais les signes de tétanie deviennent plus nets. Raideur de la nuque et des membres inférieurs. Mydriase, convulsions. Fontanelle considérablement tendue. Signe de facial de Schwostek, accès fébriles. Le 6e jour de son entrée l'enfant succombe.

Autopsie : Méningite cérébro-spinale purulente et diffuse, dans le pus de laquelle on constate un bacille qui fut identifié avec le bacille de Pfeiffer.

Les autres organes ne présentent rien de particulier macroscopiquement.

Le thymus est petit il pèse de 1 gr. 75 à 2. Sa couleur est rouge foncé, consistance fibreuse. Les deux lobes sont réunis par un véritable isthme glandulaire vers leur tiers supérieur.

Examen histologique. *A un faible grossissement* on note un épaississement très important des cloisons interlobulaires. Celles-ci sont constituées par de volumineux trousseaux conjonctifs riches en

collagène, pauvres en cellules. Les artérioles sont nettement congestionnées. Les fentes lymphatiques contiennent fort peu d'éléments cellulaires.

Les lobules sont divisés en lobules élementaires de dimensions inférieures à la normale. On ne trouve aucune vésicule graisseuse, ni au centre, ni à la périphérie.

A l'immersion. — Toute trace de disposition en couche corticale et couche médullaire a disparu ; presque toutes les cellules appartiennent au type lymphocyte opaque avec noyau punctiforme. Çà et là on trouve quelques cellules un peu plus volumineuses contenant du pigment ferrique, les myélocytes éosinophiles sont exceptionnels.

Les capillaires sont congestionnés.

Les corpuscules de Hassal se présentent avec leur disposition centrale et leur constitution histologique habituelle , on note une quantité importante de petits corpuscules de Hassal élémentaires.

La trame réticulée est atteinte d'une sclérose assez importante. On voit nettement que cette sclérose a surtout comme point de départ le pourtour des vaisseaux et le voisinage des septa fibreux interlobulaires.

En résumé. Deuxième stade de régression fibreuse du thymus. Absence complète de tissu graisseux. Sclérose très importante périlobulaire. Congestion notable. Sclérose modérée de la trame réticulée des lobules, homogénisation des différents types cellulaires dont l'activité est modérée.

Conservation et intégrité des corpuscules de Hassal.

Observation 8

Louis F. agé de 5 mois, né à terme (grossesse et accouchement normaux). Parents bien portants. Poids de naissance 3 k. 100 gr. L'enfant fut nourri au sein pendant 6 semaines mais il ne parvint pas à reprendre son poids de naissance, ce qui s'expliquerait par l'insuffisance de sa mère comme nourrice. Il fut ensuite placé en nourrice à la campagne, mais il ne profita pas davantage et après 4 mois sa mère dut le reprendre et elle l'apporta à l'hôpital des Enfants-Malades

Au moment de son admission l'enfant pèse 2.970 gr. Il est très maigre, son faciès est vieillot, sa peau est ridée et peu élastique La fontanelle est ouverte. Il n'y a ni chevauchement des pariétaux, ni de cranio-tabès. Le ventre est augmenté de volume et souple.

Le jour de son admission l'enfant a de la diarrhée, mais dès le lendemain après 24 heures de diète hydrique, les selles reprennent la couleur jaune normale et la fréquence habituelle (2 par jour). Le régime prescrit alors est celui du lait stérilisé coupé au 1/4 d'eau bouillie sucrée, et après 5 ou 6 jours on institue le traitement opothérapique (5 centigr.. d'extrait de thymus par jour).

Pendant 10 jours la courbe des poids reste stationnaire puis elle s'élève régulièrement de 25 gr. environ par jour,

Cette augmentation de poids s'accompagne d'une amélioration remarquable de l'habitus extérieur de l'enfant qui semble devoir se tirer d'affaire. Mais le 27e jour l'augmentation cesse et pendant 10 jours l'état reste stationnaire.

Le 36e jour une broncho-pneumonie se déclare et évolue sans fièvre. Le 50e jour l'enfant succombe (poids 2.770 grammes.)

Autopsie. — 24 heures après la mort. — Broncho-pneumonie à foyers multiples bilatérale.

Reins un peu congestionné.

Foie rouge petit 100 grammes.

Rate un peu dure 12 grammes.

Thymus petit, poids 2 gr. 60. Les 2 lobes ne sont unis que par la capsule (1 glandule juxta-thymique).

Examen microscopique. *A un faible grossissement.* — La congestion de l'organe domine. Le tissu fibreux est modérément développé. Les lobules thymiques sont constitués par de nombreuses cellules lymphatiques et par une quantité sensiblement normale de corpuscules de Hassal. Il y a une certaine tendance à l'homogénisation des différents types cellulaires, la division en deux zones corticale et médullaire est seulement ébauchée.

Aucune trace de graisse.

A l'immersion. — On note que la majorité des cellules est

constituée par des mononucléaires de moyen volume, dont certains présentent un noyau en division directe ou des figures de karyokinèse. Les macrophages sont en nombre restreint, il en est de même des grosses cellules ressemblant à des cellules épithéloïdes ; çà et là on voit par groupes de six à dix éléments, des cellules éosinophiles (mononucléaires ou polynucléaires).

Grand nombre de corpuscules de Hassal, dans la paroi de quelques uns d'entre eux on trouve de petites masses colorées en violet rougeâtre, ressemblant à de la substance colloïde de la pituitaire.

En résumé : Premier stade de la transformation du thymus. Congestion intense, hyperplasie fibreuse modérée. Hyperactivité cellulaire.

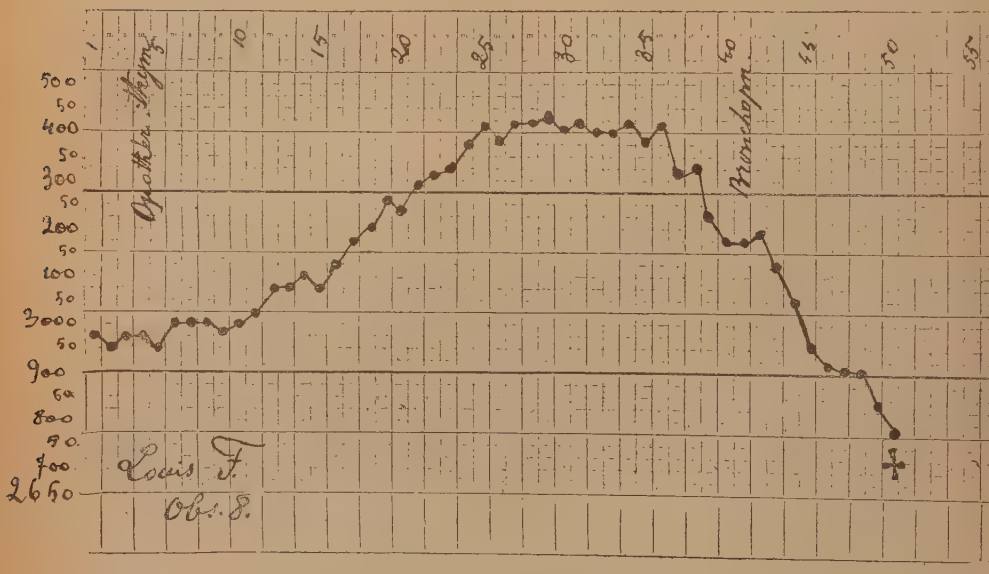


Fig. 3

CONCLUSIONS

I. — Le thymus est à l'état normal un organe en pleine activité pendant les premières années de la vie extra-utérine.

II. — La physiologie du thymus est encore obscure, malgré les innombrables travaux récents entrepris pour en élucider les fonctions,

Son rôle hématopoïétique, son rôle dans la défense de l'organisme, ses relations avec les autres glandes vasculaires sanguines semblent pourtant établis sur des bases cliniques et expérimentales.

III. — Le thymus est constamment atrophié chez les athrepsiques, mais il est bien difficile de dire si c'est là une modification *primitive* qui influence le développement de l'athrepsie ou si c'est au contraire une lésion *secondaire* au cours du syndrome clinique.

Les constatations histologiques nous autorisent cependant à conclure en faveur de cette seconde hypothèse.

IV. — Nous avons précisé le mécanisme de l'état pathologique de cet organe en montrant qu'il ne s'agit pas d'une régression précoce comparable à l'involution normale de la

glande (involution graisseuse); on est au contraire en présence d'une régression fibreuse anormale.

Suivant le degré de l'athrepsie nous avons pu distinguer tous les intermédiaires entre la réaction conjonctive légère avec congestion et hyperplasie cellulaire, jusqu'à la sclérose poussée à l'extrême avec persistance d'une quantité insuffisante de parenchyme thymique et disparition complète des corpuscules de Hassal.

V. — Les essais d'opothérapie thymique que nous avons tentés, nous ont parus assez encourageants. Dans les premières semaines, nous avons obtenu chez les enfants athrepsiques un relèvement assez important de la courbe du poids.

On sait combien il est difficile de voir les heureux effets d'une médication se maintenir pendant plusieurs semaines consécutives dans une crèche d'hôpital. Aussi est-il permis de conclure que si nos résultats généraux n'ont pas été brillants il n'en aurait pas été de même en ville ou dans un milieu non infecté.

Il semble que l'opothérapie thymique mérite une place importante dans le traitement du syndrome athrepsie.

Vu :
Le Président de la thèse,
HUTINEL.

Vu : *le Doyen*,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

BIBLIOGRAPHIE [1]

Basch. — Uber die aüschaltung der Thymusdrüse. Verhandlung der XIX Versamulung der Geselschaft für Kinderheilkunde, Karlsbad, 1892, p. 239.

— Beitrage zür physiologie und Pathologie der thymus. Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1906, t. 64, n° 2, p. 385.

— Beitrag zür physiologie und pathologie der Thymus. Uebér die Beziehung der thymus zum Nervensystem. Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1908, t. 68, p. 668.

Barbier. — Archives de Pédiâtrie, 1909.

Beard. — The developpement and probable Function of the thymus. Anatomischer Anzeiger, 1894, Bd IX, p. 476.

— The source of leucocytes and the true fonction of the thymus. Anatomischer Anzeiger, 1900, XVIII, n°s 22-23-24.

Bell. — The developpement of the thymus. Am. J. Anat. Anal. 1905-6.

Blondel. — Opothérapie thymique. Congrès international de Médecine. Paris, 1900, section de thérapeutique.

Bodensteiner. — Beitrag zur Kenntnis der Morbus Basedowi. Thèse de Munich, 1902.

Boit. — Ueber die Komplication der Morbus Basedowi durch Status lymphaticus. Francfurter Zeitschrift für Path. 1907, 113, 111.

Bourneville. — Comparaison entre les enfants normaux et les enfants anormaux au point de vue de la persistance ou de l'absence du thymus. Progrès Médical, 1909.

(1) Pour les indications bibliographiques concernant des travaux antérieurs à l'année 1900 se rapporter à la bibliographie de la thèse de Ghika. 1900-1901.

Brelet. — L· mort subite par hypertrophie du thymus et l'état lymphatique de Paltauf. Arch. génér. de méd. 1907-87.

Brieger, Kitasato und **Wassermann**. — Uber immunitæt und Giftfestigung Zeitsch. f. Hygiene und Infection krankheiten. 1892,XII, 5, 136.

Bridré. — Infiltration du thymus par des substances minérales chez le veau Bulletin de Soc. Centrale de médecine vétérinaire. 1907, LXI.

Bruder. — Contribution à l'étude du stridor laryngé congénital des nourrissons. Thèse de Paris, 1901.

Capelle. — Du rapport du thymus avec la maladie de Basedow. Beitrag. f. Klein. Chirurgie, 1908, Bd. 58.

Castel (du). — Comptes-rendus de Soc. de biologie. 1908, n° 38.

Collin et **Lucien**. — Sur l'évolution pondérale de thymus. Bibliographie anatomique. Paris et Nancy, 1906.

Conrad. — Ueber eine bisher noch nicht gewürdigte Ursache der « Plœtzlichen Todesfælle im Kindesalter ». Archives fûr Kinderheilkunde 1903-37.

Cozzolino. — Intorno ogli effetti de l'extirpazione del timo. La pediatra. 1903.

Cruchet. — Considération sur l'anatomie macroscopique du thymus chez l'enfant. Revue meusuelle des Maladies de l'enfance. 1901, 413.

Delius. — Ein Fall von Morbus Basedowi. Thèse de Kiel, 1901.

Dinkley. — Zur pathologie und Therapie der Badesedowischen Krank. Munchener, Wochenschrift, 1900.

Ducrot. — La mort subite chez les jeunes enfants par hypertrophie du thymus. Thèse de Paris, 1901, juin.

Dudgeon. — Pathology of the thymus Brit. M. J. Londres. 1993, ii,
— A contribution to the pathol. of the thymus gland Journal pathol. et Bacter.Edimbourg et Londres, 1904-5 X, p. 173.

Dustin. — L'origine et la classification des cellules myoïde et épithéloïdes du thymus. Journal méd. de Bruxelles, 1908.

Farbe et **Thevenot**. — Quatre observations de goître parenchymateux chez le nouveau-né. Arch. de Médec. des Enf. 1908.

Fedoroff. — Zur therapie der choléra asiatica zeitschr. f. hygiene und Infection krankh. 1893, XIII.

Fischer. — Beitræge zùr Pathol. der Thymusdruse. Arch. f. Klin. chirurgie von Langenbock. 1896, 5, 313.

— Beitrage zur Path der thymusdruse.thèse de Berlin, 1896.

— Eine persistirende thymus Anatom. Anzeiger. XIX, 1601, s. 113.

Fischl. — Ueber die Volgen der Thymusextirpation bei jungen Hûhuer Jahrbuch f. Kinderheilk. 1907. B. 66.

Friedlænder. — Status lymphaticus and enlargement of the thymus. Archives of pediabries, 1907.

Fortescue. — Brickdal. Observ. of the thymus geant. Lancet, 1905 p. 388.

Fürth und Schwarz. — Ueber die Natur der Blut dringenden substanz inder schildrûse. Arch. f. Physiologie et Pflûger, 1978, 124.

Ganghofner. — Plœtzliche todesfalle im kindesalter. Verhandlung der IX Versamlung der Geselschaft f. Kinderheilk, Karlsbad, 1902, s. 44.

Gautier.— Sur l'existence normale de l'arsenic chez les animaux. Bulletin de l'Acad. de Méd. s. XLIII, 1899.

— Localisation, élimination et origine de l'arsenic chez les animaux. — Bullet. de l'Acad. de Méd. 1900.

Gedroyd.— Sur les particularités des organes respiratoires chez les enfants. Thèse de St-Pétersburg, 1900.

Georgievsky. — Sur la question de l'influence de l'extrait thyroïdien sur l'animal.Thèse de St-Pétersburg, 1896.

Ghika. — Etude sur le thymus.Thèse de Paris, 1900-91.

Gierke.--Die Persistenz und hypertrophie der thymusdruse bei Basedorosher krankheit, Munchn. Médic. Wochenchrift, 1907, n° 16 p. 775.

Goodal. — The postnatal change in the thymus of guineapigs. Journ. of. Physiologie, 1975, p. 121,

Gouin et **Audouard**. - Fonctions du thymus ch z les bovidés. Société de Biologie, 1986, p. 442.

Guilbert. — Contribution à l'étude de la respiration stridoreuse chez les nouveau-nés. Th. de Paris, 1900.

Hammar. — Ist die thymusdrüse beim Frosch ein lebens wichtiges organe. Pflüger s'archiv für die Gesam. Physiologie, B. CX. s.327.

— Ueber Thymusgewicht u. Thymus persistenz bei menschen-Verhandl. der Anatom. Geselshalft, Genf. 1905.

— Sur l'histogenese u. Involution der thymus. Anatom. Anzeiger, 1905, s. 23.

— Ueber Gevicht Involution u. Persistenz der thymus in Postfoetall len des Menschen. Arch. f. Anat. ù Physiologie (phys. abt.) Suppl. 1976, s. 91.

— Ueber die Natu. der thymus zellen. Arch.f.Anat.ù Entwikleungeschichte. 1907.

Hammer. — Ueber Thymus erkrankungen ù thymustod. th. de Fribourg, 1903.

Hardt — Ueber thymus persistens ù Apoplektiformen Thymustod nebst Bemerkungen ueber die Beziehung der thymus persistens zur Basedowschen-Kranheit. Münchem. Médic. Wochenschrift, 1908, s. 678.

Hedinger. — Mors thymica bei Neugeborenen. Jahrbuch f. Kinderheilhunde, 1906, 64, 1 p. 308,

Hirschlaff. — Zur pathologie ù. Klinik der Morbus Basedowi. Zeitschrift für Klinische Médec. XXXVI, d, 270.

Hochsinger. — Stridor congenitus ù. Thymus hypertrophie. Verhandl. der IX Versamml. der Geselschaft, f. Kinderheilkunde.Karlsbad, 1902.

Hodtz. — Die Ursachen des Thymustodes: Beitrage f. Klinische chirurgie. 1907, 55. p.511.

Huissmann. — Ueber zwei Fælle von mechanischen Thymustod. Berlin. Klin. Wochenschrift, 1908, 45 d. 2024.

Joukoosky. — Asthma thymicum chez les enfants. Th. de St-Pétersbourg, 1907.

Kaplan. — Bemerkungen zur normalen ù. topographishen Anatomie der thymus. Th. de Berlin, 1903.

Katz. — Quelques recherches sur le thymus chez les enfants. Progrès Médical, 1900.

Kocher.— Ueber Morbus Basedowi-Mittheilungen aus den grenzgebieten der Medizin ù. Chirurgie, 1902, Bd. IX, 4, 1.

Kürsteiner. — Epithelkœrperchen u. Thymusstrang beim Menschen corresdenzbl. f. Schweizer Aerzte, 1900.

Lapointe.— Le thymus et la mort au cours de l'anesthésie générale. Le Progrès Médical. 13 IV 1907. Arch. de médec. des Enf. 1907 ù 6 p. 371.

Lewis. — The avian Thymus. Proc, Physiol. Soc. Londres, 1904-5 XV.

Leroux. — Arch. de Médec. des Enf. 1903, IV, p. 255.

Levene. — L'action du thymus sur l'appareil urinaire. Zeitschrift Urol. 1907, Bd. ch. p. 503.

Leubuscher. — Fragliche Todesursache im Sæuglingsalter Münchn. Médec. Wochenschrift, 1903. Arch. f. Kinderheilkunde, 1904, 39, s. 420.

Lund. — Zum mechanischen Thymustod. Berliner, Klin. Wochenschr.1909 n. 3.

Luther. — Ueber den heutigen stand der Lehre von der Thymushyperplasie Th. de Leipzig, 1900.

Mac-Lenan. — Gazette des hôpitaux, 1999.

Magni. — Etude histologique du thymus. Arch. f. Kinderheilkunde 1903-4, XXXVIII p. 14.

Marcolongo. — Studio clinico spérimentale di opoterapia colla glandola timo. Pediatria Napoli, 1903, p. 808.

Marfan. — Revue mensuelle des mal. de l'Enfance, 20 déc. 1904.

Mendel. — Thymusdrüse u Rachitis. Munchner Medic. Wochenschrift, 1902, n° 4. Arch. f. Kinderheilkunde. 1904, 39 p. 185.

Méry et Parturier. — Un cas de mort subite chez un enf. de 5 mois. Soc. de Pédiâtrie, 1909.

Mœnckeberg. — Thymus persistenz bei Morbus Basedowi deutsche Médic. Wochenschrift, 1907, XXXIII p. 1278.

Moro. — Fœtale Condrodystrophie u. Thyreodysplasie, ahrbuch f. Kinderheilkunde 1907-76.

Marcus. — Ueber den Lebenslaüf einer Thymuszelle. Anatom. Anzeiger. Iéna. 1907, XXX.

Moocread. — The thymus geand. Practionnes. Londres, 1905.

Nelson. — Ueber die Zuzsammensetzung des Protamines aus Lachssperma. Arch. f. Expérimentale pathologie. 1908-59, s. 331.

— Ueber das thymamin : ein Protamin aus der Thymusdrüse. Arch. f. expérim. path. 1908-59

Pari. — Sur la cause de la mort de la grenouille privée du thymus p. 336. Arch. italien de Biologie. Turin, 1906, XLVI. Gazette, degli osp. Milano, 1905, XXVI.

Parisot et Lucien. — Thymus et athrepsie, compte-rendu de Soc. de Biologie. 1908, p. 141.

Paton et Goodal. — Contribution to the physiologie of the thymus Journ. of. physiologie 1904 p. 49 1904 XXXI p. 49.

Pedrazzini. — Dégénération lacunaire del timo et as ma di Rich. Kopp. caz. d'ospit e del. clin. 1908. Arch. de Médec. des Enf. 1909, n° 3 p. 126

Penkert. — Ueber die Beziehung der vergrœsserten Thymus zum plœtzlichen Tod. deutsche Médec. Wochensch, 1902-45 ; Arch. f. Kinderheilkunde. 1904-39, p. 419.

Popper. Ueber die wirkungen des thymus extraktes Gitz. Ber. Anat. Wissersch. Wien, 1906, CXV. 3 abt. p. 201. Méme Journ. 1905, Abt. 3. B. CXIV.

Ranke. — 16 cas de morts subites. Verhandl. der IX Versamoul der Gesesch. f. Kinderkr. Karlesbad, 1902.

Rieffel et **Le Mée**. — Bulletin de l'Acad. de Méd. 1908.

Rocaz. — Lymphocythémie aiguë avec hypertrophie du thymus chez un enfant de 4 ans. Revue mensuelle des mal. de l'Enfance 1902, XX p. 120.

Rocaz et Cruchet. — Myxœdème congénital. Arch. de Méd. des Enf. 1903, p. 97.

Roger et Ghika. — Recherches sur l'anatomie normale et pathologique du thymus. Journ. de physiol. et de path. générale. 1900, p. 712.

Roud. — Contribution à l'étude de l'origine et de l'évolution de la thyroïde latérale et du thymus chez le campagnol. Bulletin de la Soc. Vaudoise des sciences natur. 1900, XXXVI, p. 239.

Rudberg. — Studien, über die Thymus involution. Arch. f. Anatomie u. Entwiklungeschichte 1907, suppl. abb. p. 122.

Smith. — Histological changes encountered in the thymus. Univ. Pens. N. Bull. Philad. 1905-6, XVIII, p. 208.

Schwarz u Lederer. — Ueber das vorkommen von cholin in der Thymus in der Milz u in den Lymphdrusen. Arch. für Physiologie s. Pflüger. 1908, 174 p. 353

Sérard. — De l'hypertrophie du thymus dans la lymphadénie leucémique chez l'enf. Th. de Paris, 1902.

Seidel. — Ueber Geschwuls te der Thymus. Th. de Leipzig. 1902.

Severeann. — Die Lymphgefässe der Thymus. Arch. f. Anat. v. Physiologie 1309. p. 931.

Siegert. — Un cas d'hypertrophie considérable du thymus avec une thyroïde normale et une atrophie générale dans un cas de myxœdème. Verhandl. der Versamml. der gesellsch. f. Kinderh, Cassel, 1903, p. 63

Simon et d'Oelsnitz. — Société de Pédiâtrie, 1902. janvier,

Sinnhuber. — Ueber die Beziechung dergl. Thymus zum Kalkstoffwechsel Zeitschr. für Kliniche Médicin. 1909. B et 54.

Soli. — Comment se comportent les testicules chez les animaux privés de thymus.

— Arch. italien de Biologie T 217 p. 115. Bibliographia physiologica, 1907, 3 p. 115.

Sokoloff. — Prakticheskaja Medecina, 1909.

Spuler. — Sur Lehre von den Blutlymphdrüsen deutsche Médic. Wochenschr. 1907, 33, p. 1622.

Stokes, Rurah ù **Rohrer.** — The relations of the thymus gland ot marasmus.

— The americ. Journ. of the med. Sc. 1902.

— Jahrbuch f. kinderheilkunde, 1903 p. 505.

Svehla.— Ueber die Einwirkung des Thymussafles auf den Blut kreislauf und ûber die sogenante mors thymica der kinder.Wiener Medic.Blatter 1890,XIX p. 719.

— Experimentelle Beitræge zur Kenntniss der inneren secretion der thymus, der Schildrûse ù den Nebennieren von embryoneu ù Kindern. Arch. f. experim. Pathol. ù, Pharmacologie, 1900, XLIII p. 321.

— Die Kolle der thymus druse Munchner Medic. Wochenschrift, 1900, p. 42.

— Ueber den Einfluss des thymus extractus auf den Blutkreislauf. Medec. Bulletin. Wien, 1906.

Stœhr. — Ueber die thymus Sitzungsberichte der phys. med. Geselschaft. zù Widzbourg 1905.

— Ueber die Natur der thymus. Elemente anatom. Neft. Wiesbaden 1906.

Sœderlund et **Backmann.** — Study of thymus involution Upsala Lakaref Pœrth 1907-8, XIII p. 333.

Tandler. — Le thymus persistant chez un eunuque de 28 ans. Munch. Medic. Wochenschr. 1908, janvier.

Targhetta. — Etude sur le thymus envisagée specialement au point de vue de la médecine légale. Th. de Paris, 1902 janvier.

Tarozzi. — Extrême hyperplasia of the thymusinar adult. Cité in Journ. of the americ. med. association. 1907 p. 1072.

Theodor. — Larynx ù Tracheal stenosen mit besonderes Berucksichtigung einés durch. thymus extirpation geheilten Falles Iahrbuch f. Kinderheilk 1906 p. 581.

Thorbecke. — Der Morbus Basedowi mit thymus persistencz th. de Keidelberg, 1905.

Tixier et Mlle Feldzer. — Un cas de tuberculose du thymus chez un nourrisson. Bulletin de la société de Pédiâtrie, mai 1909.

— Note sur l'existence de glandules vasculaires sanguines juxtathymiques, non encore décrites. Bullet. Société de biologie 1909.

— Tuberculose du thymus. Revue de la tuberculose, 1909.

Treupel. — Stoffwechsel untersuchung bei einen mit Lodothyrin behandelten Falle von Myxœdem à mittheilung einiger Thierversuch mit iodothyrin. Munch. Medic. Wochenschrift, 1906, p. 885.

Vincent. — On the resultats of extirpation of thymus gland Journ. of physiologie 1904, Bd 30.

PLANCHE I

Thymus de l'observation n° 4. Poids : 4 gr. 30.

2me *stade de régression fibreuse*. — Epaississement modéré de la capsule. Développement anormal du tissu conjonctif interlobulaire. Début de sclérose intralobulaire à point de départ péri-vasculaire. Absence de différenciation en deux zones corticale, et médullaire Corpuscules de Hassal sensiblement normaux.

PLANCHE II

Thymus de l'observation 3. Poids : 1 gr. 25.

3me *stade de régression fibreuse*. — Épaississement important de la capsule. Début de fragmentation des lobules par le tissu conjonctif environnant des vaisseaux et de la capsule.

Absence de différenciation en deux zones corticale et médullaire. Nombre plus élevé des corpuscules de Hassal que dans un thymus normal.

Transformation d'un certain nombre d'entre eux en cavités kystiques. Ces corpuscules kystiques n'ont pas été figurés sur la planche par suite d'une erreur.

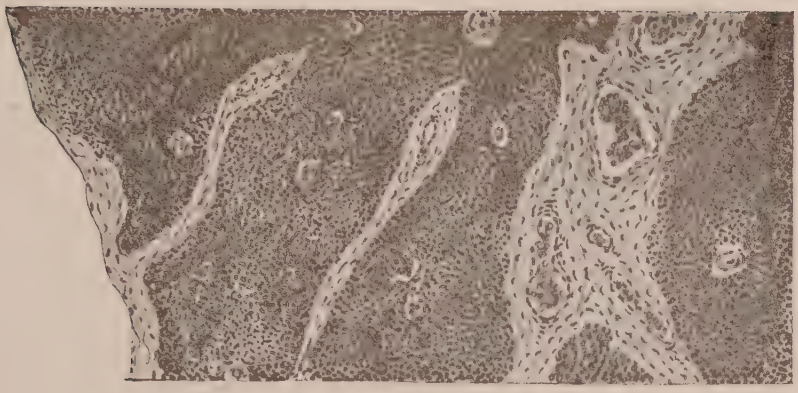
(La coupe totale du thymus de cet enfant n'a pas pu être représentée sur cette planche — en d'autres points la fragmentation des lobules était plus accentuée et la quantité de tissu fibreux interlobulaire plus abondante).

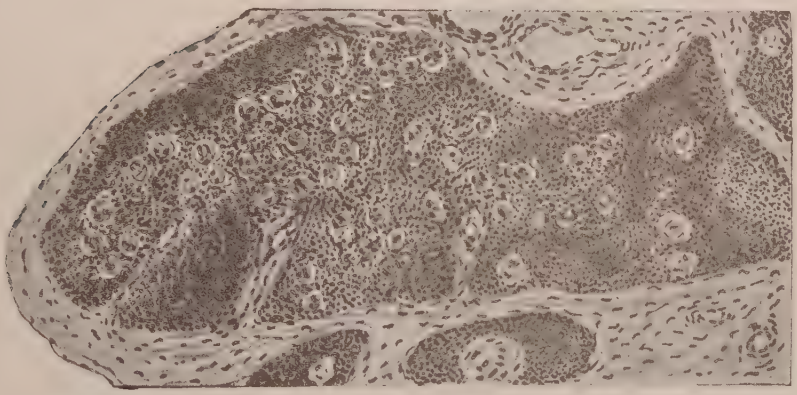
PLANCHE III

Thymus de l'observation 6. Poids : 1 gr. 15.

5e *stade de régression fibreuse*.— Abondance de tissu fibreux riche en collagène et pauvre en cellules. Au milieu de ce tissu îlots de lymphocytes et de cellules conjonctives jeunes.

Disparition complète des corpuscules de Hassal.





57
1

TABLE DES MATIÈRES

Introduction. 9
Etude anatomique. 11
Physiologie du thymus. 19
Effets de l'extirpation du thymus. 20
Rôle du thymus dans l'hématopoïèse. 25
Rôle du thymus dans la lutte contre les injections. . . . 32
Rapport au point de vue fonctionnel, entre le thymus et les autres glandes vasculaires sanguines. 34
Le thymus des athrepsiques. 36
Opothérapie thymique. 42
Observations 47
Conclusions. 65
Bibliographie. 67

ANGOULÊME

IMPRIMERIE L. COQUEMARD ET Cie